FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1972

THESE

N° 66

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Anne TANRET
Née le 17 avril 1945 à PARIS
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Interne du C.H.U. de Caen
C.E.S. d'Endocrinologie

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

FORMES FRUSTES DU DIABETE DE L'ENFANT

(à propos de 62 cas, dont 26 avec dosage de l'Insulinémie)

Président : Monsieur H. LESTRADET, Professeur

EDITIONS MEDICALES em ET UNIVERSITAIRES
40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1972 **THESE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Anne TANRET

Née le 17 avril 1945 à PARIS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne du C.H.U. de Caen

C.E.S. d'Endocrinologie

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

FORMES FRUSTES DU DIABETE DE L'ENFANT

(à propos de 62 cas, dont 26 avec dosage de l'Insulinémie)

Président : Monsieur H. LESTRADET, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

le Professeur Pierre TANRET

(1909-1965)

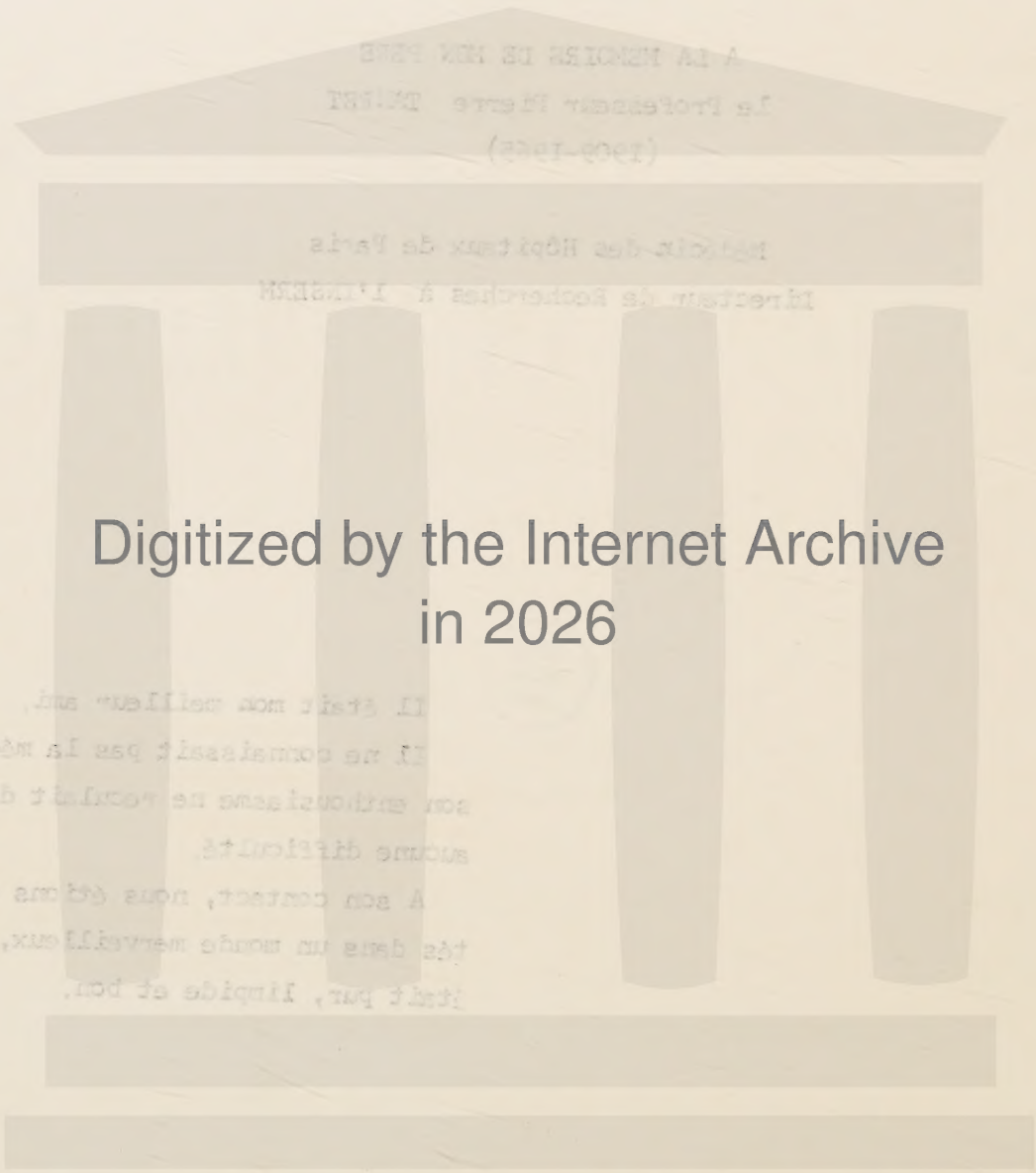
Médecin des Hôpitaux de Paris

Directeur de Recherches à l'INSERM

Il était mon meilleur ami.

Il ne connaissait pas la médiocrité, son enthousiasme ne reculait devant aucune difficulté.

A son contact, nous étions transportés dans un monde merveilleux, où tout était pur, limpide et bon.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552726_0002

A LA MEMOIRE

DE MON ARRIERE-GRAND-PERE

Charles TANRET

Pharmacien

ET

DE MON GRAND-PERE

le Docteur Georges TANRET

Qui ont honoré la France par
leurs travaux en Chimie Biologique

A CELLE DE MON ARRIERE GRAND-PERE

le Docteur Aimé BEAUDIER

A MA MERE

A MES DEUX FRERES

A MA FAMILLE

A Monsieur le Professeur Henri LESTRADET

Médecin de l'Hôpital Hérold

Qui a bien voulu me faire l'honneur de présider cette thèse et n'a cessé de m'aider au cours de ce travail.

Qu'il trouve ici toute ma reconnaissance pour son passionnant enseignement.

A Monsieur le Professeur H. BOUR

Professeur de Clinique des Maladies de la Nutrition
Médecin de l'Hôtel-Dieu de Paris

Qui fût toujours pour moi le grand ami si bon et qui, en m'accueillant dans son Service, m'a donné le désir de soigner le diabète.

A Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS

Professeur de Clinique Endocrinologique à la Faculté
de Médecine de Paris,
Médecin de la Pitié;

A qui je dois mon premier enthousiasme
pour l'Endocrinologie.

A Monsieur le Professeur H. BRICAIRE,

Médecin de l'Hôpital Cochin,

Pour l'enseignement dont il m'a fait profiter dans son merveilleux service.

A Monsieur le Professeur Alfred ROSSIER,

Médecin de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul,

Pour sa grande bonté envers moi.
Qu'il trouve ici le témoignage de ma
respectueuse affection.

A Monsieur le Professeur André VALLA,

Doyen du C.H.U. de Caen

et Monsieur le Professeur Agrégé M. PHILBERT,

Qui ont bien voulu m'accueillir et
me guider et ont été profondément bons
pour moi.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris et de Caen :

Stages :

Monsieur le Professeur F. POILLEUX
Monsieur le Professeur J.M. VERNE (in Mémoriam)
Monsieur le Professeur P. MILLIEZ
Monsieur le Professeur LEPAGE
Monsieur le Professeur A. ROSSIER

Fonctions d'externe :

Monsieur le Professeur BOUVIER
Monsieur le Professeur Yves BOUVRAIN

Externat :

Monsieur le Professeur Y. LONGUET
Monsieur le Professeur Agrégé G. LEPERCQ
Monsieur le Docteur H. Le BRIGAND
Monsieur le Professeur H. BOUR
Monsieur le Professeur G. OFFRET
Monsieur le Professeur M. DEROT
Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS
Monsieur le Professeur H. BRICAIRE
Monsieur le Professeur A. ROSSIER
Monsieur le Professeur H. LESTRADET
Monsieur le Professeur A. NETTER

Internat :

Monsieur le Doyen André VALLA.

A mes Maî

Stades :

Mons

Mons

Mons

Mons

Mons

Fonctions

Mons

Mons

Externat

Mons

Mons

Mons

Mons

Mons

Mons

Mons

Mons

Mons

Mons

Interne

Mons

A mes autres Maîtres dans les Hôpitaux :

Messieurs les Professeurs Agrégés :

J.C. JOB, Médecin de l'Hôpital St-Vincent-de-Paul

SCHAISON

GUY GRAND

TCHOBROUTSKY

ASSAN

J.P. LUTON

Madame G. DELZANT

A mes Conférenciers d'Externat :

Messieurs MOUQUIN

CHRISTOFOROF

TURPIN

et d'Internat :

Monsieur EFTHYMIOU

A tous mes Amis et Compagnons de sous-colles.

P L A N

A - INTRODUCTION

I - Introduction
II - Historique et classification des diabètes
III - Rappel des caractéristiques du diabète classique de l'enfant
IV - Définition et critère du diabète léger de l'enfant
V - Matériel
VI - Méthodes et Normes choisies.

B - RESULTATS

I - Résultats globaux
II - Présentation de 30 observations
III - Tableaux récapitulant les observations
IV - Analyse des observations

1.- Fréquence
2.- Durée du diabète léger
3.- Hérédité - Cas familiaux
4.- Antécédents
5.- Signes de début
6.- Evolution clinique
7.- Signes biologiques
8.- Insulinémie - de base
- sous stimulation
9.- Traitements et leur efficacité
10.- Conclusion pratique
11.- Complications à distance
12.- La croissance
13.- Dernier problème.

C - COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE

D - CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE.

A - INTRODUCTION

I - INTRODUCTION

Depuis longtemps certains auteurs ont remarqué qu'il existe une forme fruste du diabète, chez l'enfant (114,124,) et chez l'adulte jeune DARNAUD (40,42).

Cette forme de diabète n'est pas exceptionnelle.

Dans les dossiers de 1061 sujets, dont le diabète a commencé avant l'âge de 15 ans, suivis dans le service de Monsieur le Professeur H. LESTRADET, nous en avons trouvé 62 cas soit 6 %.

Il s'agit d'un diabète vrai avec glycémies à jeun élevées et H.P.G. comportant plusieurs chiffres au-dessus des normes publiées chez les enfants (110).

Ce diabète survient chez des enfants de 0 à 15 ans non compris.
Il reste stable et sans acidocétose ni altération de l'état général ou de la croissance, ni gros foie ni crampes, sans aucun traitement insulinique.

Un régime plus ou moins strict, une bonne hygiène de vie associés ou non avec des médications orales, sont suffisants.

Nous avons considéré qu'il s'agit d'un diabète léger typique chaque fois que l'insulinothérapie a pu être différée d'un an ou plus, sans qu'il y ait de cétose ni d'hépatomégalie, ni d'altération de l'état général ou de la croissance.

Nous voudrions décrire ce diabète fruste, jusqu'ici peu connu, et à la lumière des dosages de l'insuline plasmatique faits dans 26 cas, le placer dans une classification claire des diabètes sucrés.

II - RAPPEL HISTORIQUE de la classification des diabètes sucrés.

Le mot "diabète" n'a pas toujours eu la même signification selon les époques.

Pour les Anciens, le mot : Διαβαινω veut dire : "je passe à travers" et signifiait que l'eau bue se retrouvait immédiatement dans les urines.

Puis les médecins, au XVIIè Siècle, prirent l'habitude de goûter les urines et trouvèrent deux sortes de diabètes : le diabète sucré qui nous intéresse, ici, et le diabète insipide.

Le mot diabète sucré signifiait donc uniquement glucosurie (ou plus exactement méliturie).

Ensuite, les dosages de la glycémie permirent de différencier les diabètes rénaux des vrais diabètes sucrés qui nous intéressent seuls ici.

Parmi ces diabètes sucrés, les médecins cliniciens du siècle dernier reconnaissaient déjà deux formes très différentes et une troisième beaucoup plus rare et mal définie :

1) - Celle qui s'améliorait avec le régime mis au point par BOUCHARDAT en I875 (20) et survenait chez des sujets le plus souvent âgés ou obèses. Cette forme est appelée diabète gras ou diabète de l'âge mur.

2) - Celle où le régime était inefficace et qui se terminait inéluctablement et rapidement par un coma mortel.

Cette forme est appelée diabète maigre ou consomptif ou juvénile car elle représente la quasi-totalité des formes du sujet jeune.

3) - Parfois il existait des "formes de passage" entre la forme bénigne et la forme grave. Ces formes étaient rares et posaient déjà des problèmes de classification.

En I889, MINKOWSKI à Strasbourg (159) découvre que l'ablation du pancréas chez le chien entraîne un diabète grave avec acidocétose comparable dans son aspect et son évaluation au diabète maigre humain.

A la suite de ce travail, on pense que le diabète est dû à une insuffisance du pancréas, soit totale dans la forme du diabète maigre juvénile, soit partielle dans les autres formes. En l'absence de pancréas, le glucose n'est pas utilisé; il s'accumule dans le sang et est rejeté dans l'urine.

La découverte de l'insuline par BANTING et BEST à Toronto, en I92I (9) accentue pourtant la différence entre les diabètes maigres où l'insuline est le traitement "miracle" et les autres où elle se révèle nuisible, augmentant l'obésité (HIMSWORTH, I939, 87).

L'hyperglycémie provoquée par voie buccale est employée depuis très longtemps. En I875, COBRAT le propose pour la première fois, puis LIEFMAN et TSERN en I906; puis BAUDOUIN (10) la cofidie en I908.

A l'origine, elle était conçue pour étudier le rôle du foie dans le métabolisme hydrocarboné.

Très vite, elle est interprétée comme une étude de la fonction du pancréas.

On pense qye si le pancréas, même apparemment normal, ne répond pas correctement à une surcharge en glucose, il en résultera une élévation plus importante que normalement de la glycémie et qu'il sera donc facile de dépister les insuffisances pancréatiques potentielles et les candidats au diabète.

Ensuite, les hyperglycémies provoquées ont été suivies de tests encore plus sensibles :

- H.G.P. intraveineux
- épreuve cortisone-glucose
- épreuve au Tobultamide.

Ces épreuves s'efforcent d'étudier et de dépister les anomalies minimes de la glycémie, la moindre augmentation étant considérée comme un début de mauvaise sécrétion pancréatique.

Ces épreuves ont conduit à une classification des diabètes basée sur cette théorie uniciste (74).

1) - Diabète franc (ou patent ou clinique) : il y a des signes cliniques (soif, polyuries).

(Il comprend à la fois les diabètes florides et les diabètes maigres acido-cétosiques, dont le traitement sera pourtant radicalement différent).

2) - Diabète chimique (ou latent ou asymptomatique), où l'H.P.G. est anormale, mais sans signes cliniques.

3) - Diabète latent (ou suspecté ou subclinique) où l'H.P.G. n'est anormale que dans des situations cliniques spéciales ou avec des tests sensibilisés (Cortisone-Glucose). (On voit que le terme "diabète latent" est utilisé déjà dans deux sortes de diabètes différents, ce qui va créer des confusions).

4) - Diabète potentiel (ou pré-diabète) où l'H.G.P. est normale en toute circonstance, mais où il y a une prédisposition génétique.

Rien n'a été changé par la découverte des sulfamides hypoglycémiants. LOUBATIERES (1946) (146) prouve qu'ils ont pour effet de faire sécréter davantage d'insuline par le pancréas normal ou légèrement défaillant du diabète gras et pense donc que le diagète gras est dû à une carence minime en insuline,

l'inéfficacité des sulfamides dans le diabète maigre prouvant l'incapacité du pancréas.

D'après cette conception uniciste où le pancréas est seul responsable, une relation directe semblait pouvoir être établie entre, d'une part, la quantité de la glycosurie et l'insuffisance d'insuline et, d'autre part, entre la quantité d'insuline à administrer et la ration alimentaire ingérée.

En fait, plusieurs retouches sont peu à peu apportées à la conception primitive.

1.- Une notion se fit jour ou plus exactement revint à la lumière : le rôle du foie dans la régulation de la glycémie. Ce rôle, parfaitement mis en évidence dès 1853 par Claude BERNARD (13), ne doit pas être minimisé (39, 193,194,195,116,124,135,142,88,199,130,77,125,78,184).

Grâce à ce rôle régulateur du foie, quelle que soit la quantité de glucose alimentaire ingérée, les cellules reçoivent finalement l'énergie glucidique dont elles ont besoin. De nombreuses constatations cliniques et expérimentations confirment le rôle du foie :

1°) L'apparition d'une néphropathie, qui diminue l'élimination du glucose urinaire,n'augmente pas pour autant la glycémie, ce qui conduit à dire, selon le langage consacré, que la tolérance au glucose augmente.

2°) Une observation maintes fois renouvelée montre que,lorsque chez un diabétique équilibré par l'insuline à dose stable, on double ou triple brusquement la ration glucidique, la quantité de glucose urinaire ne subit aucune variation alors que l'on s'attendrait, selon la théorie de la non-utilisation, chez un sujet dépourvu de toute possibilité d'adaptation insulinique à un apport complémentaire, à retrouver dans les urines l'excédent de glucose ajouté dans l'alimentation (H. LESTRADET).

Les observations de HIMSWORTH (88), STRAUSE et SOSKIN (I99) de AZERAD, de LESTRADET (130), le montrent nettement. Celle de GILBERT-DREYFUS (77)

montre qu'une fois que l'apport insulinique est suffisant, il n'y a plus d'hyperglycémie ni de glycosurie, quel que soit le régime : hypoglucidique à 140 g., hyperglucidique à 420 g de glucides par jour ou libre.

(Il en résulte pratiquement que, à condition d'une bonne adaptation des doses d'insuline, un régime large est permis aux diabétiques traités par l'insuline (142,125,78,184).

2.- A la théorie de la non-utilisation du glucose en l'absence d'insuline fit place une conception d'ensemble sensiblement différente : celle de l'hypertension compensatrice du glucose.

En effet, les expériences poursuivies tant chez l'homme que chez l'animal, à l'aide de techniques variées, et en particulier à l'aide d'éléments marqués, permettaient de démontrer :

1°) que l'utilisation du glucose continuait à se faire dans les cellules en l'absence d'insuline et que le métabolisme intra-cellulaire ne subissait pas de modifications profondes du fait de l'absence de cette hormone (DEPOCAS,(46),AZERAD et LESTRADET (7), SOSKIN et LEVINE (184)).

De nombreuses expériences in vivo et in vitro le confirment, en particulier celles de SOSKIN et de LESTRADET, celles de GEMMIL, KRAHL et MARTIN. Ces auteurs trouvent que des tissus prélevés chez des sujets dépourvus d'insuline utilisent déjà une petite quantité de glucose quand on les place dans un milieu ayant une concentration de glucose à 1 g par litre, mais en utilisant autant que du tissu normalement insuliné si on les place dans un milieu contenant 3 à 4 g de glucose par litre.

Les expériences de MANN et MAGATH (152) montrent que la chute de la glycémie chez l'animal dépancréaté à qui on enlève le foie, se fait à la même vitesse que chez l'animal qui avait un pancréas.

La consommation de glucose est identique chez l'animal avec ou sans pancréas, à la condition de maintenir une glycémie supérieure chez l'animal privé d'insuline.

L'exercice physique fait baisser la glycémie à la même vitesse chez le sujet privé d'insuline que chez les sujets normaux (INGLE).

L'hyperglycémie apparaît alors comme une réaction de défense de l'organisme, l'augmentation de la pression de glycémie compensant la difficulté de passage du glucose à l'intérieur des cellules (comme l'hypertension artérielle compense l'obstacle vasculaire à l'irrigation correcte des tissus) (LESTRADET, SOSKIN, et LEVINE) (139-140, 192-193).

L'hyperglycémie apparaît alors, au même titre que l'hypertension artérielle, comme le témoin d'une lutte utile, certes, mais épuisante qu'il importe de lever à tout prix.

3.- Dans le même temps, on se préoccupe aussi du retentissement des systèmes neuro-endocriniens sur la glyco-régulation : surrénales, hypophyse et hypothalamus, thyroïde.

Ces modifications importantes dans la compréhension intime du diabète sont venues assez fortement modifier la théorie explicative initiale. Mais c'est YALOW R.S. et BERSON, en 1960, et, à leur suite, de nombreux auteurs qui dosèrent l'insuline plasmatique chez l'homme, par la méthode radio-immunologique (222), et conduisirent à reconsidérer le problème du diabète.

On a vu qu'il existe effectivement des diabètes dus à une carence en insuline, mais contrairement à ce à quoi on s'attendait, dans la plupart des "diabètes" l'insuline est élevée. Et même, elle est élevée parallèlement à la glycémie. Ceci prouve que la cause de ces "diabètes" n'est pas une carence en insuline ni un trouble de la régulation de sa sécrétion.

Faute d'un déficit quantitatif en insuline, on a cherché une anomalie qualitative de cette insuline.

On a cherché s'il existait dans beaucoup de diabètes des corps qui seraient dosés comme l'insuline mais n'auraient pas son action périphérique.

Onaa trouvé des corps ayant une "Insuline libre activity"in vitro sur les tissus adipeux et pas sur le muscle.

1.- La synalbumine a été incriminée cpmme facteur anti-insuline : VALLENCE et OWEN (213) ont même trouvé que sa présence serait héréditaire et cause de diabète. VAGUE dit qu'elle serait l'explication du diabète hyperinsulinique de l'obèse androïde.

Cette substance est un polypeptide analogue à la chaîne B de l'insuline, de poids moléculaire 4000 environ, et qui migre avec les albumines en électrophorèse.

Elle serait capable d'inhiber l'action de l'insuline sur la membrane de la cellule musculaire alors qu'elle la conserve sur le tissu adipeux.

Elle n'agit qu'en présence de corticoïdes et d'une glutathion déshydrogénase qui serait activée par l'hypophyse.

Cette substance expliquerait que l'adjonction in vitro de plasma de jeune diabétique à de l'insuline fasse perdre une partie de l'activité de l'insuline.

Mais la valeur de la synalbumine comme principe diabétogène est discutée : LOWY et ses Collaborateurs pensent que cette synalbumine n'est pas spécifique et donc non dosée par les dosages immunologiques. KIPNIS pense qu'elle serait plutôt le produit d'une sécrétion incomplète des cellules β soumises à une excitation excessive et donc plutôt la conséquence que la cause de l'hyperinsulinisme.

2.- On a aussi pensé que l'insuline était sécrétée sous deux formes : typique ou libre ou IRI et atypique ou liée ou ILA.

L'insuline libre a toutes les activités de l'insuline. L'insuline liée n'est plus active sur le muscle.

Chez les diabètes acido-cétosiques, les deux sortes d'insuline sont effondrées (YALOW et BERSON (I960) (223); LAPCHENKO et Coll. (I967) (106)).

Chez les diabètes gras, on pense que l'insuline sécrétée sous forme libre serait trop vite inactivée par le foie qui la transformerait en forme liée.

Mais l'expérience montre que les dosages immunologiques de l'insuline donnent des taux identiques aux dosages biologiques faits par la méthode du diaphragme et beaucoup plus bas que ceux faits par la méthode de la graisse épididymaire (6).

Donc, ce qu'on dose par le dosage radio-immunologique correspond bien à la vraie activité biologique de l'insuline libre (ROSSELIN (I82), LESTRADET (113-124)).

Ce que l'on dose dans les dosages radio-immunologiques est bien de l'insuline, une insuline ayant la structure chimique et immunologique de l'insuline normale (LESTRADET).

D'autres auteurs ont cherché si des auto-anticorps anti-insuline pouvaient être la cause du diabète. Ces anticorps ne sont pas retrouvés chez les diabétiques (BOUR, 22). Par contre, des iso-anticorps dus à l'insuline exogène sont constamment retrouvés après un traitement de quelques semaines ou mois. Ils n'entraînent qu'exceptionnellement une insulino-résistance (TCHOBROUTSKY -203-205). Le fait que les sujets traités par erreur par l'insuline ne deviennent pas diabétiques, et qu'il peut y avoir une rémission après quelques mois de diabète insulino-dépendant, prouve que ces anticorps ne sont pas diabétogènes.

Tout ceci montre que les dosages de l'insulinémie sont très valables; on peut et on doit donc se baser dessus si l'on veut comprendre le mécanisme des hyperglycémies, les différences fondamentales qui existent entre les différentes sortes de "diabètes" et arriver à une classification claire.

Le mot "diabète" ne représente en effet qu'un syndrome associant hyperglycémie avec H.G.P. a normale, avec ou sans glycosurie, soif, polyurie, et

pouvant donner à la longue des complications dégénératives qui font toute la gravité de la plupart de ces maladies regroupées sous ce nom de diabète.

Il faut éviter de parler toujours de nombreuses maladies à la fois chaque fois qu'on parle de "diabète".

Le tableau suivant résume l'évolution des idées sur la classification des hyperglycémies.

On y remarque que les diabètes légers, qui nous intéressent ici, sont finalement classés avec les diabètes pancréatiques purs. (Les dosages d'insulinémie ayant montré leur carence en insuline d'emblée).

Dans toutes les autres classification, ils seraient classés comme des diabètes non insulino-dépendants ou asymptomatiques, c'est-à-dire mélangés avec de des hyperglycémies de mécanisme tout à fait différent.

C'est pourquoi il nous a semblé spécialement utile de proposer une nouvelle classification des "diabètes".

1 Cliniciens du siècle dernier	2 - Classification du début du siècle après les expériences de MINKOWSKI	3 - Classification selon les HGP (74)	4 - Classification de LANCEREAUX	5 - Classification de LANCEREAUX modifiée par DARNAUD (42)	6 - Classification proposée
I - Diabète s'améliorant avec le régime ou **D. gras ou D. de l'âge mûr.**	I - Diabète avec insuffisance partielle en insuline ou Diabète gras.	1 - **Diabète potentiel ou pré-diabète** HGPNle mais prédisposition génétique.	**Type I** **D. non insulino-dépendants**	**Idem**	1 - Hyperglycémies par carence en insuline le plus souvent **insulino dépendante** de cause pancréatique - Forme classique insulino-dépendante - Forme légère incomplétement insulino-prive
II- **Diabète maigre ou consomptif ou juvénile** où le régime est inefficace et qui évolue vers le coma.	II- Diabète avec insuffisance totale en insuline ou Diabète maigre	2 - **D. latent ou suspecté ou subclinique** HGP sensibilisée anormale	**Type II** **D. insulino-dépendants**	**Idem**	2- Hyperglycémies **non insulino-dépendantes** par trouble des cellules périphériques. diabète gras dénutri suget âgé carence en K
III- **Formes de passage** plus rares entre ces deux types		3- **D. chimique ou latent ou asymptomatique** HGP anormale sans S. cliniques		**Type III ou D. intermédiaire ou Vrais :** 1 - D. léger de l'enfant 2 - D. métapléthorique de l'adulte **Faux :** 1- D. atypique du vieillard 2 - D. atypique de l'adulte jeune.	3 - Hyperglycémies par hyperfonctionnement des mécanisme hyperglycémiants centraux collapsus deshydratation hormonaux STH cortisone...
		4 - **D. franc ou patent ou clinique** (soif, polyurie) qui comprend les D. de tous types florides ou maigres insulino-dépendants ou non			4 - Mixtes associant plusieurs de ces 3 mécanismes

CLASSIFICATION DES HYPERGLYCÉMIES PROPOSEE

I - L'Hyperglycémie insulinoprive, le plus souvent insulinodépendante dont la cause est une déficience du pancréas, avec carence totale ou partielle en insuline.

Synonymes :

Diabète de l'enfant ou infantile ou juvénile
Diabète maigre
Diabète acidocétosique
Diabète type II de Lancereaux.

Formes étiologiques :

1.- Par fragilité constitutionnelle souvent héréditaire des ilôts de Langerhans : c'est le diabète juvénile classique, insulinodépendant.

2.- Par un virus (hépatites, oreillons, grippe, ..)

3.- Par pancréatectomie ou Alloxane

4.- Par hémochromatose (ici le mécanisme est moins pur)

5.- Par épuisement pancréatique après une hyperglycémie prolongée identique à celle que LUCHENS a provoqué expérimentalement chez l'animal.

Cet épuisement est d'autant plus rapide que le sujet est plus âgé.

(Le diabète métapléthorique de DARNAUD entre dans ce cadre, en fait, il s'agit plutôt déjà d'un diabète mixte associant la défaillance finale du pancréas à la difficulté périphérique de reprise du glucose).

Le diabète dû à l'Hyper STH, au stade où il devient irréversible prouve aussi un épuisement du pancréas. On peut en rapprocher l'hyperglycémie par sécrétion d'Adrénaline ou Phéochromocytome.

Formes cliniques :

A côté de la forme classique de l'enfant ou de l'adolescent où le début est rapide, il existe :

1.- Des formes à début brutal avec coma en quelques heures

2.- Les formes légères, que nous décrivons, qui peuvent rester plus de 1 an ou indéfiniment sans insuline et sans cétose

3.- Tous les intermédiaires entre ces deux formes.

4.- La forme du nourrisson souvent transitoire (rare)

5.- La forme de l'adulte de la cinquantaine est dûe parfois à une carence en insuline.

On note ici que le diabète léger, bien que non insulino-dépendant, doit être classé parmi les diabètes insulinoprives de cause pancréatique.

II - Hyperglycémies par trouble des cellules périphériques qui se laissent pénétrer difficilement par le glucose, ou hyperglycémies non insulinodépendantes.

Synonymes :

Diabète de l'âge mur
Diabète gras ou pléthorique
Diabète non cétosique
Diabète type I de Lancereaux

avec, soit : glycémie normale à jeun et loin des repas mais s'élevant trop,
soit glycémie déjà élevée à jeun.

L'insulinémie s'élève avec un certain retard et le rapport insuline-glucose est bas. Elle peut s'élever beaucoup et donner des hypoglycémies loin des repas (48).

Il s'agit ici d'une participation pancréatique, au trouble cellulaire généralisé, dû à l'obésité, ou à l'âge, ou à la malnutrition, ou à la carence intracellulaire en potassium qui existe chez les obèses (TELPER, 36, 82).

Cette forme de diabète peut (rarement) épuiser le pancréas et devenir insulinodépendante et réellement insulinoprive, c'est le diabète métapléthorique dont nous avons déjà parlé au 1.- (44).

Formes cliniques :

- Forme de l'adulte pléthorique ou diabète gras classique
- Forme identique, mais survenant chez un enfant (très rare)
- Forme du sujet non pléthorique malnutri ou cirrhotique (150,95,96)
- Hyperglycémie des sujets âgés dûe à une mauvaise qualité des récepteurs tissulaires (il peut y avoir, en plus, des lésions du pancréas par les mêmes mécanismes et, dans ce cas, il s'agirait plutôt d'un diabète mixte) (23, 155, 157).

- On en rapproche l'hyperglycémie des myopathies et celle du syndrome de PRADER WILLI et LABHART.

III - Hyperglycémies par hyperfonctionnement des mécanismes hyperglycémiants

1.- Hormonaux : Hyper STH, Hypercortisolisme, Hyperthyroïdie, Phéochromocytomes.

Ces formes peuvent épuiser le pancréas, surtout les phéochromocytoses et l'acromégalie ; elles deviennent alors des formes insulinodépendantes à rattacher au groupe I.

2.- Centraux : Le centre de régulation de la glycémie, sans doute situé à la base du crâne, peut être hyperstimulé :

a) Le collapsus vasculaire (infarctus du myocarde, deshydratation aiguë) est ressenti comme une diminution de l'apport glucosé aux cellules centrales.

b) Directement, une tumeur de la base du crâne :
- une encéphalite, un trauma cranien, une hémorragie cérébrale peuvent provoquer des dérèglements du centre de la glycémie ; on y rattache le diabète lipoatrophique.

c) De façon chronique quand, chez un sujet athéromateux, le centre réglant la glycémie est mal perfusé.

IV - Hyperglycémies mixtes

Toutes les combinaisons sont possibles.

C'est surtout chez les gens âgés que plusieurs mécanismes peuvent être défaillants à la fois, dans l'athérosclérose par exemple, ou l'hypokaliémie.

III - RAPPEL DES PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DU DIABETE PANCREATIQUE

PUR CLASSIQUE ou diabète juvénile "classique" par opposition avec le diabète léger.

1.- Les signes de début sont toujours les mêmes. Brusquement, souvent d'un jour à l'autre, parfois même à une heure précise, le sujet a soif. Il devient polyurique, et asthénique, il maigrit très rapidement. L'appétit peut être conservé, mais il est souvent diminué.

2.- Insulinoprive d'emblée : chaque fois que des dosages de l'insulinémie ont pu être faits avant le début de l'insulinothérapie : ils ont montré une insuline nulle ou très basse (LESTRADET (112), LAPCHENKO (106), KIPNIS (167), etc...).

Insulinodépendant.

Acidocétosique.

3.- Si le sujet ne reçoit pas rapidement de l'insuline, la cétose apparaît et en quelques heures à quelques jours ou semaines, on aboutit au coma diabétique.

L'évolution de ce diabète ne se conçoit que sous insulinothérapie. Les complications dégénératives sont fréquentes; elles semblent être diminuées pour une grande part par la qualité du traitement (115). Une bonne éducation du malade est nécessaire pour lui apprendre à varier lui-même ses doses d'insuline. Les colonies de vacances de l'aide aux Jeunes Diabétiques sont créées dans ce but (2).

L'hérédité en est bien individualisée depuis peu; la récente thèse de LEDOUX (I969) (109) portant sur 926 familles ayant un enfant diabétique insulinodépendant et 300 familles sans enfant diabétique a prouvé que la proportion des fa milles où l'on retrouvait un autre sujet diabétique insulinodépendant était, significativement, beaucoup plus grande (19%) dans les familles où il y avait un enfant diabétique que dans les autres (4,3%).

Par contre, il existait autant d'antécédents de diabétiques non insulinodépendants dans les deux groupes de sujets, respectivement 25 et 26,6%.

Cette forme de diabète était classiquement la seule qui s'observait chez l'enfant et le sujet jeune; c'est pourquoi on l'appelait diabète juvénile.

IV - DEFINITION ET CRITERES DU DIABETE LEGER DE L'ENFANT

dont nous allons décrire 62 cas.

Il s'agit d'un diabète léger, stable, non acidocétosique, sans rapport avec l'obésité.

Ce mode de diabète s'observe certainement à tout âge.

Nous l'étudions ici de 0 à 30 ans et plus particulièrement chez l'enfant de 0 à 15 ans.

Cette forme de diabète reste stable sans traitement, avec un simple régime, associé ou non aux hypoglycémiants oraux. Elle peut durer des années sans s'aggraver et certains sujets peuvent encore se passer d'insuline après plusieurs dizaines d'années.

Chez certains, au contraire, le diabète s'aggrave progressivement et l'insuline devient nécessaire plus ou moins rapidement.

Nous avons considéré qu'il s'agissait d'un diabète léger typique chaque fois que l'insulinothérapie a pu être différée d'un an ou plus sans qu'il y ait de cétose ni de gros foie ni d'altération de l'état général.

Cette forme de diabète est connue depuis longtemps par certains auteurs :

Mr H. LESTRADET en parle dans son ouvrage : "Le diabète de l'enfant et de l'adolescent" (124) (p. 98-99).

Mr C. DARNAUD pense aussi que ce diabète est assez fréquent chez l'enfant et surtout chez l'adulte jeune : sur 412 cas de diabètes révélés entre 20 et 40 ans, il en trouve 38 cas (40-42).

Ces deux auteurs constatent que, souvent, ces formes finissent par se décompenser et nécessitent alors le traitement insulinique habituel. Ils pensent que ces diabètes sont dus à une carence partielle en insuline qui s'aggrave progressivement jusqu'à nécessiter l'insulinothérapie substitutive, comme dans les diabètes juvéniles habituels.

Quelques autres auteurs : P. DESCHAMPS dans sa thèse, H. JEAN, G. CHIUMELLO, PLAUCHU, ont rapporté des cas analogues, nous y reviendrons.

Nous allons étudier ces diabètes légers, leur fréquence, leur hérédité, leurs signes de début, leurs circonstances déclenchantes, leur évolution, et en particulier leur durée d'évolution sans insuline.

V - MATERIEL

1321 dossiers de diabétiques de moins de 30 ans, dont 1061 de moins de 15 ans au début de leur diabète, suivis par le même groupe de médecins, soit dans le Service du Professeur H. LESTRADET à l'Hôpital Hérold, soit, pour quelques fiches supplémentaires, au Groupe de Recherches sur le Diabète et la Nutrition chez l'enfant: INSERM U 83 Hôpital Hérold.

VI - METHODES ET NORMES CHOISIES

Glycémies et hyperglycémies provoquées

Méthode de dosage

Les glycémies sont dosées sur le sang veineux, par la méthode de NELSON-SOMOGYI. Elles sont transcrites en mg pour 100 ml.

Les hyperglycémies provoquées sont faites après absorption par voie orale de 30 g de glucose par m2 de surface corporelle (en solution dans l'eau à la concentration de 20%). Ces hyperglycémies provoquées sont toutes faites dans la matinée et, autant que possible, sous alimentation normale les jours précédents.

Ces hyperglycémies provoquées ont été faites au Centre d'Etudes sur le Diabète et la Nutrition chez l'Enfant (INSERM U 83, Hôpital Hérold, Paris).

Normes

Ce sont celles publiées sur des enfants du même âge en 1967 par H. LESTRADET, I. DESCHAMPS, L. BILLAUD (110, 124) et dont nous reproduisons le diagramme
d'une part pour les enfants de 3 mois à 3 ans
d'autre part pour les enfants de 3 à 15 ans.

Pour les sujets de plus de 15 ans, nous nous sommes servis aussi des normes des sujets de 3 à 15 ans. On sait que les normes s'élèvent parallèlement à l'âge (108). Nos normes sont donc peut-être un peu basses; elles sont cependant plus élevées que la plupart de celles de la littérature : les critères de CONN et FAJANS, en particulier, sont beaucoup plus bas (68). Les normes de JACKSON (91), établies sur 181 sujets d'âge moyen de 26 ans, trouvent,

Hyperglycémie provoquée - PERCENTILES - Enfants normaux de 3 à 15 ans.
30 g/m² - Sang capillaire - Technique de Nelson-Somogyi.
--- Valeurs extrêmes P1 et P100

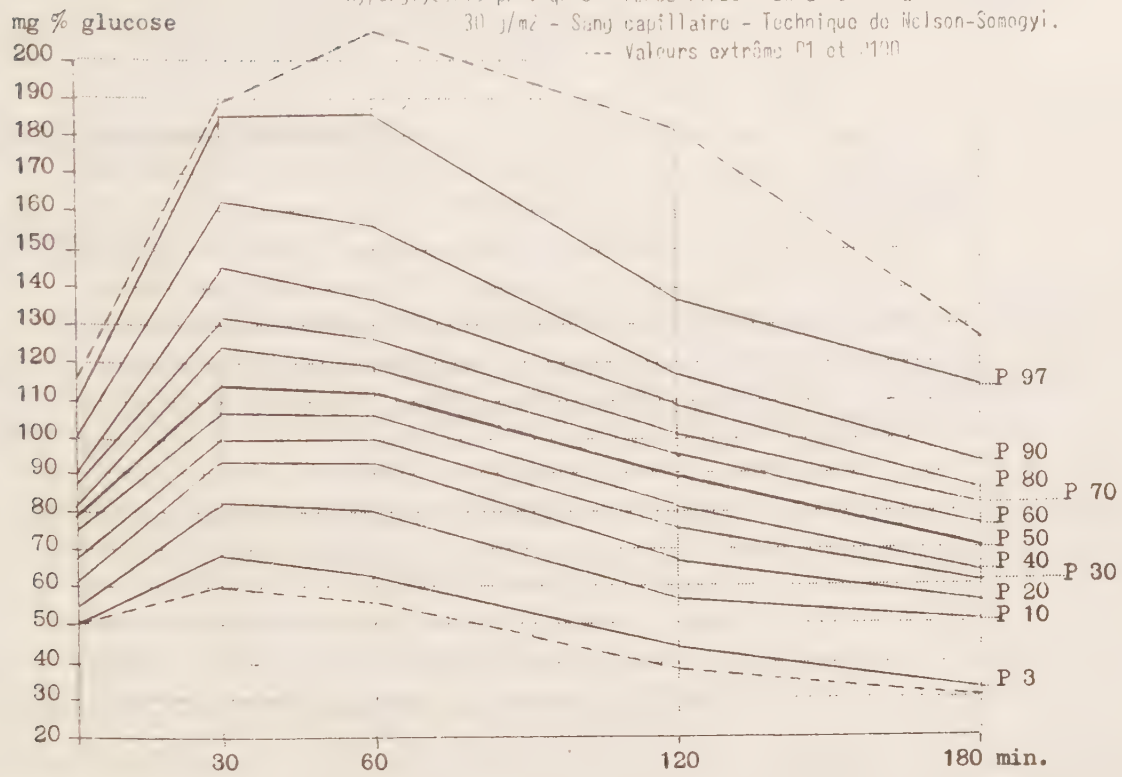


Fig. 1 ▶

Hyperglycémie provoquée - PERCENTILES - Enfants normaux de 3 mois à 3 ans
30 g/m2 - Sang capillaire - Technique de Nelson-Somogyi

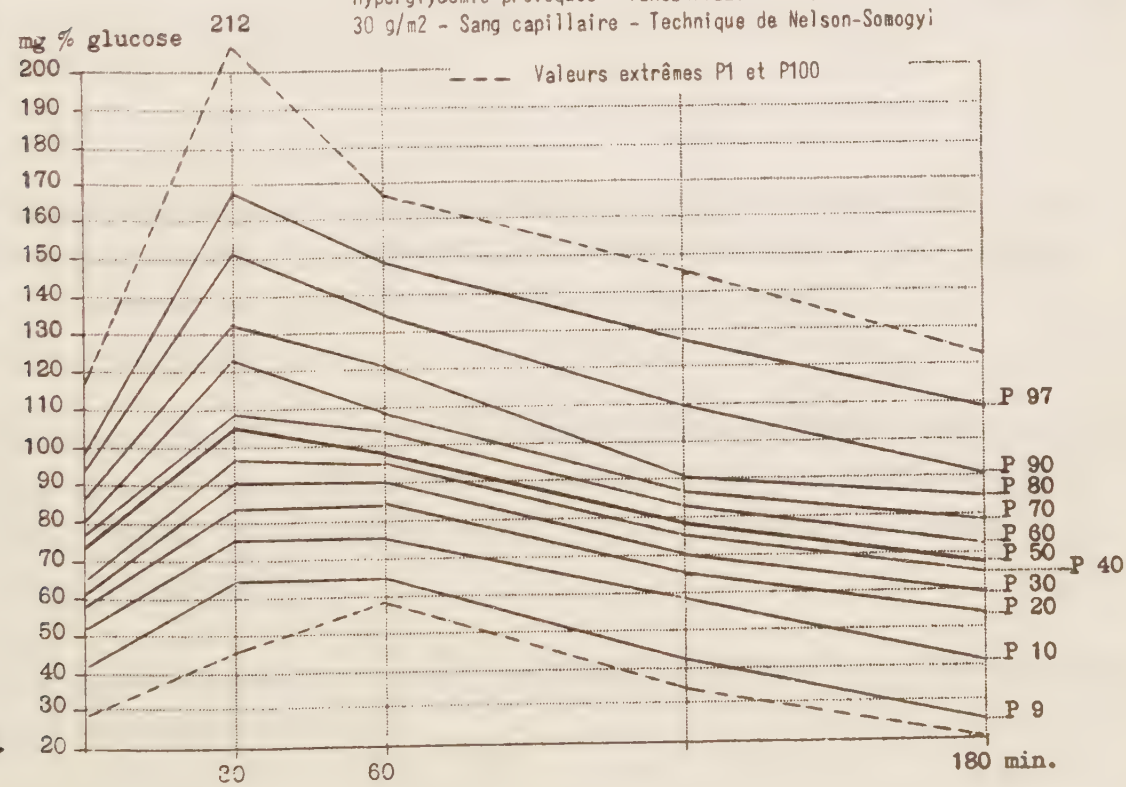


Fig. 2 ▶

comme limite supérieure de la normale, 181 à 60', 152 à 120', ce qui est comparable à nos normes à 60', un peu plus élevé à 120'.

Dosage de l'insuline plasmatique

Méthode de dosage

L'insuline est déterminée par la méthode radio-immunologique de YALOW et BERSON (222), en utilisant une électrophorèse sur papier Whatman 3 mc à 600 v et à + 4°C, pour séparer l'insuline libre de l'insuline liée.

La radioactivité est comptée à l'aide d'un passeur automatique de chromatogramme. Les courbes de référence sont effectuées avec de l'insuline humaine Novo.

Chaque dosage est effectué en double exemplaire.

Cette méthode a son maximum de sensibilité entre 5 et 50 U/ml et permet de déterminer le taux de l'insulinémie avec une précision de $\pm$ 2 U/ml entre 5 et 50 U/ml. Pour les chiffres supérieurs à zéro, mais inférieurs à 5 U/ml, la notation 5 U/ml a été utilisée.

Normes

Pour les normes de l'insuline plasmatique, nous nous basons sur celles publiées par H. LESTRADET, J. TICHET, I. DESCHAMPS et Coll., (112) puisque ce sont ces auteurs qui ont fait les dosages d'insuline et les H.P.G. des observations rapportées ici.

Ces normes d'insuline doivent être interprétées en fonction de la glycémie. Si la glycémie est anormalement haute, il doit y avoir une valeur d'insuline très élevée. Sinon, cela signifie une carence de sécrétion de l'insuline et, déjà, un état insulinoprive.

Les chiffres d'insuline doivent continuer à s'élever tant que la glycémie continue à augmenter.

Voici les courbes de référence des résultats des HGP par voie orale et de l'insulinémie dosée au cours de l'HGP chez des enfants normaux :

	Age	0	30	60	120	180
Glycémie mg/100ml m ISEM 3è et 97' percentile	3 à 15	78 ± 1,2 50-110	120 ± 8,0 70-185	116 ± 8,0 62-185	88 ± 1,6 44-135	70 ± 1,2 31-112
Insulinémie µU/ml m ISEM	8 à 16	9,2 ± 3,4	5,1 ± 15,0	36;2 ± 10,3	19,2 ± 9	

TABLEAU 2 Glycémie et insulinémie chez l'enfant normal au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (110-112).

La comparaison de ces chiffres d'insuline avec les chiffres de la littérature concernent les insulinémies de sujets normaux du même âge, dosées par la même méthode, permet de constater que ces chiffres correspondent à ceux de BAKER (8), GRANT (80), et PARKER; mais, par contre, sont beaucoup plus bas que ceux des auteurs qui utilisent la technique de HALES et RANDLE : CHIUMELLO, ERLICH (60), ou DRASH (59), PLAUCHU (171).

Ces valeurs sont aussi un peu plus basses que celles publiées par ROSSELIN (182) faites sur 31 sujets normaux mais adultes : Moyenne de base : 13 µU/ml. Monte à 74 µU sous HGP et que celles de FRANCOIS : Moyenne de base: 12,75 µU/ml. Ceci a une certaine importance car quelques uns de nos sujets ont eu des HGP avec dosage d'insuline plasmatique chez ces deux derniers auteurs, et il est utile de comparer ces dosages faits à plusieurs années de distance, pour suivre l'évolution.

D'autres tests ont été faits :

- La mesure des AGL selon la méthode de DUNCOMBRE. Les AGL sont exprimés en microéquivalents par litre (µEq/l).
- La mesure de l'acide lactique est exprimée en mg/l.
- Quelques tests au tolbutamide ont été faits aussi.

Le degré d'obésité a été apprécié d'après les tables du CEcDE Paris, établies par les Dr M. SEMPE et G. PEDRON à Paris pour les enfants de 0 à 11 ans ; et d'après J.M. TANNER et R.H. WITEHOUSE pour les sujets de 11 à 19 ans : Est obèse un sujet qui a une différence de plus de 2 σ entre son poids et sa taille, ce qui correspond au 95' percentile.

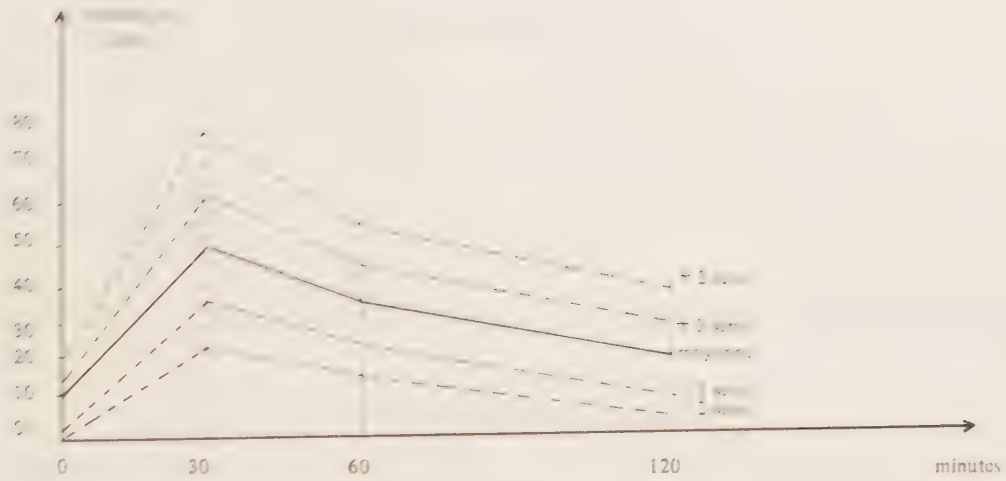


FIGURE 3 - Insulinémie au cours de l'H.G.P.O. chez des enfants normaux (112).

B - RESULTATS

I - RESULTATS GLOBAUX

- Sur 1061 observations de diabète ayant commencé entre 0 et 15 ans, il y a :

62 cas de diabètes légers

soit 6 %

dont - 4 cas âgés de 0 à 3 ans au début de leur diabète léger
-58 cas âgés de 3 à 15 ans (non compris) "

(26 de ces sujets ont eu des dosages de l'insulinémie et seront rapportés en détail plus loin) ainsi que 4 autres dont l'évolution est particulièrement intéressante.

- Nous avons, de plus, regardé les dossiers des 260 sujets ayant commencé leur diabète entre 15 et 30 ans et trouvé :

45 cas de diabètes légers

soit 17 %

(dont 18 sujets ont eu des dosages de l'insulinémie)

On voit donc que le diabète léger ou à début léger est plus fréquent avec l'âge.

- Au total, il y a donc 109 cas de diabète léger sur 1321 cas de diabètes débutant avant 30 ans, soit 7,5 %.

- Nous avons aussi étudié systématiquement la longueur du délai entre les premiers signes du diabète et la mise à l'insuline chez tous les diabétiques ayant commencé le diabète de 0 à 30 ans, soit 1321 sujets.

- Certains sujets ont eu un diabète à début rapide et ont été mis à l'insuline en moins de 3 mois, ils ont été considérés comme des diabètes insulinodépendants pratiquement d'emblée et sont les plus nombreux, ce qui est classique.

Soit 1069 sujets sur 1321 = 81 %.

- D'autres ont eu un début plus progressif non insulinodépendant pendant 3 mois à 1 a,. Ce délai est insuffisant pour les considérer comme des diabètes légers selon notre définition.

Soit 101 sujets ou 7,7 %, ce qui est un peu moins fréquent que les diabètes légers typiques.

- Il restait quelques cas : 39 cas, difficilement classables (soit 3 %), dont nous allons parler tout de suite brièvement.

Ils comprennent :

1.- 4 cas de sujets ayant fait un diabète juvénile de type classique, à début rapide, mais précédé d'un prodrome isolé longtemps avant (furonculose, hypoglycémie, glycosurie, pendant une grossesse, douleur abdominale soif isolée ou énurésie).

Il est difficile de savoir si ces signes signifiaient déjà un diabète léger, débutant longtemps avant le diabète typique. Ou si ces signes n'ont aucun rapport avec le futur diabète typique. On note que ces cas sont rares.

2.- 32 cas qui n'ont été mis à l'insuline que longtemps après le début de leur diabète ; après un délai de plus de 3 mois et, pour certains, de

plusieurs années (13 cas avec un délai de plus d'un an, 6 cas avec un délai de 3 ou 4 ans).

Mais ces sujets allaient mal sans insuline.

Ils avaient des troubles de croissance, une asthénie, une grande sensibilité aux affections microbiennes (tuberculose en particulier) en plus d'une soif intense.

Certains ont été vus par un médecin, qui n'a fait le diagnostic qu'à l'état de syndrome de Mauriac (3 cas au moins) ou parce qu'ils avaient fini par aboutir au coma diabétique.

Un cas, par contre, allait relativement bien pendant presque deux ans malgré une cétonurie permanente (de Ri... L.)

Ces cas ne peuvent pas être classés parmi les diabètes légers selon notre définition.

Pourtant, il faut noter qu'ils ont pu vivre plusieurs années sans insuline.
Leur absence d'insuline n'était peut-être pas totale.
C'est ce que montre le seul cas où des dosages d'insuline ont été faits et répétés et dont les parents refusaient la mise à l'insuline, malgré la cétose car l'état général restait bon.

Il semble aussi que ces malades ont, plus précocément que les autres, des complications (oculaires en particulier).

Il faut dire que ce sont souvent, une fois mis à l'insuline, des malades indisciplinés qui surveillent mal leur traitement. Nous en reparlerons au chapitre des complications.

TABLEAU 3 : Résultats globaux : en fonction :

- du délai entre les premiers signes et le début de l'insulinothérapie,
- de l'âge de début.

	Nombre total de sujets	Forme classique Délai 3 mois	Délai 3 mois à 1 an	Diabètes légers ou longtemps légers Délai 1 an	"Prodromes" isolés longtemps avant un diabète classique	Délai 3 mois ou 1 an mais qui allaient mal sans insuline
Sujets de 0 à 3 ans			4	4 (2)		
Sujets de 3 à 15 ans			71	58 (24)		
Total de 0 à 15 ans	1061 =100%	890 =84 %	75 =7,7%	62 = 6%	4	32 = 2,8 %
Sujets de 15 à 25 ans			20	34 (14)		
Sujets de 25 à 30 ans			6	11 (4)		
Total de 15 à 30 ans	260 =100%	179 =68,6%	26 =10%	45 (18) =17,3%	3	7
Total de 0 à 30 ans	1321 =100%	1069 =81%	101 =7,7%	109 (42) =7,5%	7 = 0,4%	39 = 2,7%

Les chiffres ( ) signifient le nombre de cas où l'insuline a été dosée (souvent plusieurs fois).

Les âges s'entendent : chiffre de la limite inférieure compris
chiffre de la limite supérieure non compris.

Sur les 62 cas de diabète léger de 0 à 15 ans

20 sont toujours sans insuline

les 42 autres ont été finalement mis à l'insuline.

	Mis à l'insuline	toujours sans insuline	TOTAL
0 à 15 ans	42	20	62
15 à 30 ans	31	14	45

TABLEAU 3.

Ce diabète augmente donc de fréquence avec l'âge et paraît un peu plus fréquent chez la fille (cf. diagramme (3)).

DIAGRAMME (4) : Répartition des cas de diabète léger entre filles et garçons :

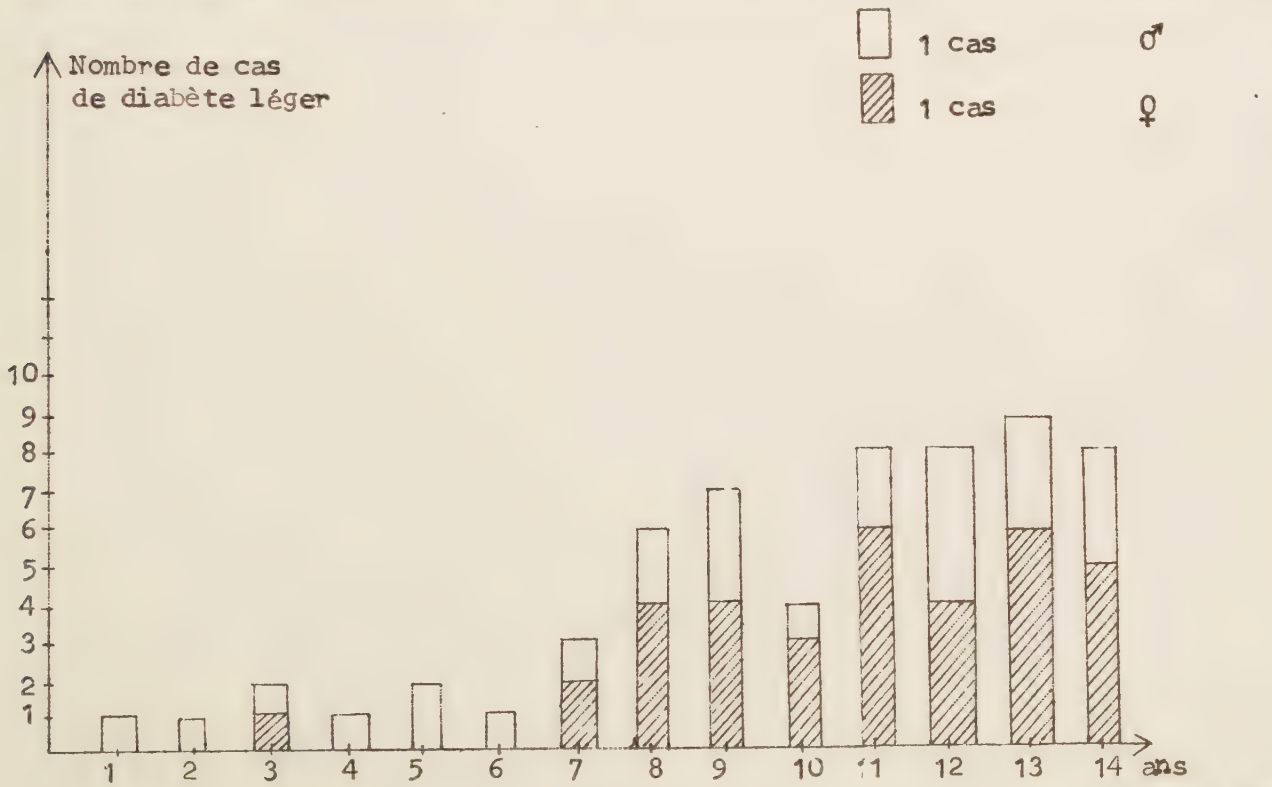


Diagramme 4 : Répartition entre filles et garçons

La durée du diabète léger est variable.

Chez 10 sujets le diabète léger a duré plus de 8 ans, après avoir débuté entre 0 et 15 ans.

(plus 2 autres sujets plus âgés au début de leur diabète).

Sur ces 10 sujets, 8 n'ont toujours pas besoin d'insulinothérapie.

D'autre part, il semble que,plus ce type de diabète commence jeune, plus il a de chances de rester très longtemps ou toujours léger (diagramme n° (6)).

Et que plus il a été léger longtemps, moins il a de chances de devenir insulinodépendant (diagramme n° (5) et tableau 4).

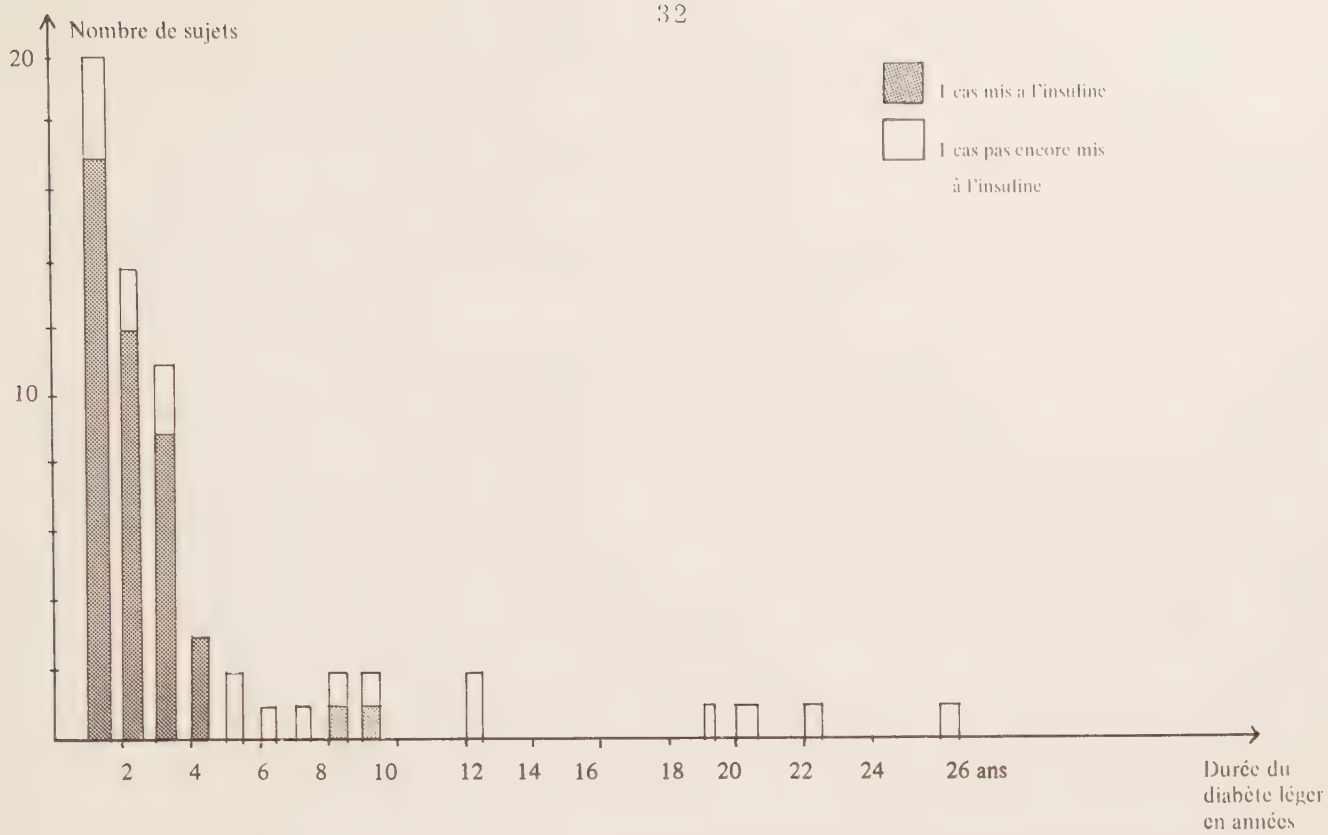


Diagramme 5 - Répartition des diabètes légers selon leur durée et selon qu'il a fallu ou non les mettre à l'Insuline.

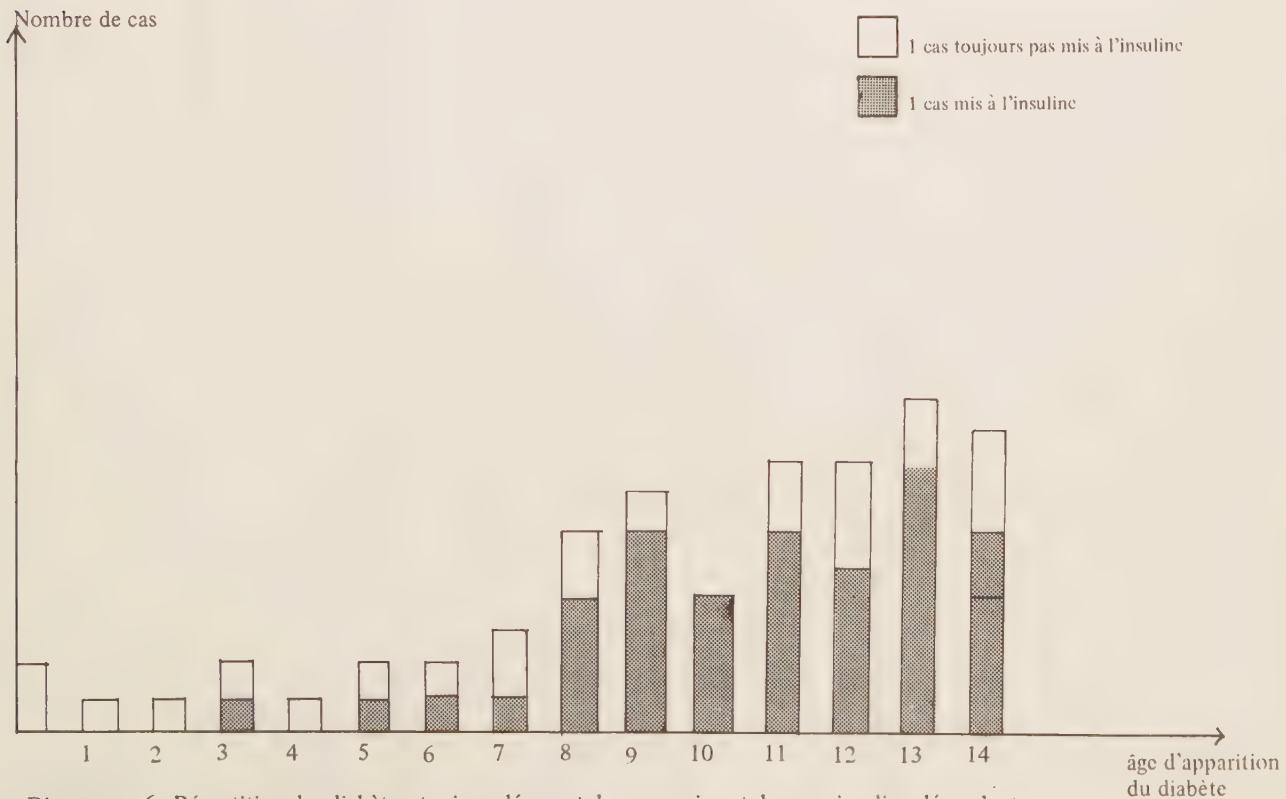


Diagramme 6 - Répartition des diabètes, toujours légers et de ceux qui sont devenus insulino-dépendants en fonction de l'âge de début du diabète.

REPARTITION DES SUJETS DIABETIQUES LEGERS

pendant plus d'1 an en fonction de la durée du délai

Age au début du diabète	Total des délais >1 an	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	13 ans	14 ans	15 ans	16 ans	17 ans	18 ans	19 ans	20 ans	21 ans	22 ans	23 ans	24 ans	25 ans	26 ans
Sujets de 0 à 3 ans	4 (2)		2 (1)		1								1 (1)														
Sujets de 3 à 15 ans	60 (22)	20 (3)	12 (2)	11 (2)	3 (0)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	2 (1)	2 (1)			1 (1)							1 (1)	1 (1)		1 (1)				1 (1)
Sujet de 15 à 25 ans	34 (14)	13	11	4		3	1	1		1																	
Sujets de 25 à 30 ans	11 (4)	5	2	2	1						1																
TOTAL	109 (42)	40	28	15	6	6	2	1	2	3	1		2							1	1		1				1

Les chiffres () indiquent le nombre de sujets qui n'ont toujours pas besoin d'insuline

II - PRESENTATION DES SUJETS DIABETIQUES LEGERS AYANT COMMENCE LEUR DIABETE ENTRE 0 ET 15 ANS

Il y a 62 cas.

27 font partie du groupe I : insulinémie dosée dont 16 n'ont toujours pas d'insulinothérapie (sous groupe (1).

les 11 suivants ont été finalement mis à l'insuline (sous groupe (2).

35 font partie du groupe II : insulinémie non dosée :

4 ne sont toujours pas mis à l'insuline (dont 2 depuis plus de 26 et 20 ans) sous groupe (3)

Les 31 autres sont actuellement insulinodépendants (sous groupe (4)).

Nous ne rapportons en détail que les 26 sujets ayant eu des dosages d'insuline, plus 4 autres dont le délai sans insuline a été particulièrement long et remarquable (plus de 8 ans).

LEGENDE DES TABLEAUX

G = Glycémie à jeun (en grammes par litre)

S = recherche du glucose dans les urines :

- 0 si nulle
- tr ou ± 5 g/litre
- \+ 5 à 20 g/litre
- ++ 20 à 30 g/litre
- +++ 30 g/litre

A = recherche d'acétone dans les urines (cotée de 0, tr, ±, + à ++).

AGL = acides gras libres

P - T = $\pm$ n = Différence en valeur algébrique entre l'écart-type du poids et celui de la taille par rapport à la moyenne pour l'âge. (C'est une obésité si P - T = + 2σ)

PN = Poids de naissance

Dates : 3/67 ou 3-67 = Mars 1967

La technique des HGP et des dosages d'insuline n'est précisée que si cet examen est fait ailleurs qu'à Hérold.

FO = Fond d'oeil - Alb= Albumine urinaire

Bon E.G. = bon état général

Nl = Normal.

Pour l'hérédité :

4 D = 4 cas de diabètes insulinodépendants dans la famille

2 $\not{D}$ = 2 cas de diabètes non insulinodépendants

1 Ⓞ =1 cas d'obésité

2 P = 2 cas de gros poids de naissance (c'est-à-dire de plus de 3,5 kg)

1 $\not{D}$ = 1 cas de diabète non insulinodépendant obèse

1 G = 1 cas de glycosurie simple ou inexplorée (ou diabète rénal)

1 Dléger = 1 cas de diabète léger.

n° 1

AN.... J

♀

Age de Debut	Durée du Diabète léger	Hérédité	Poids	Circonstances de découverte
4 ans	> 22 ans	4 D légers { père, mère, frère, nièce 2 D gd père gd oncle. 1 G oncle.	Normal (P-T = -15)	Examen systématique en 1950 S+ ; G 1,27

Dates		H. G. P.					Insuline					S. Biologiques.	S. cliniques	Traitement.
		0	30'	60'	120'	180'	0	30'	60'	120'	180'			
11/56		125	138	205	138	100						G 1,10 1,30 1,95 1,60	0	0
3/60		94	200	263	195	112						S ± A 0		
11/63		106	193	162	150	75						1964 1ères règles		Dolipol de 6/61 à 11/61
2/64		80	177	190	158	137								
10/65		149	233	240	253	246								0
12/67		103		243	218		25	–	12,5	32				Dolipol de 7/65 à 11/67 Régime normal
11/69	(ACL):	122 (575)	211 (224)	256 (181)	231 (391)	213 (158)	11	28	60	67	31	enceinte en mars 69 appendicectomie interruption de grossesse en Juin 69. S+ A:0		
10/70	(ACL):	111 (219)	181 (113)	222 (75)	206 (56)	101 (84)	0	38	40	24	13		Enceinte 8/70 à 4/71 Fille de 3,5 kg.	0
5/71												Alb 0 S+ A:0	FO N	

Diabète léger asymptomatique depuis 22 ans chez une jeune femme maigre.
Carence incomplète et variable en insuline. Aucune complication.

n° 2

MOL .... A ♂

Age de début : 3 ans

Durée du diabète léger : > 19 ans

Hérédité : 1 G (sa mère) diabète rénal !

Poids : Normal

Circonstances de découverte : Examen systématique S + G 0,96

Dates	H. G. P. 0' 30' 50' 120' 180'	Insuline 0 30 60 120 180	S. biologiques	S. cliniques	Traitement.
1953 à 1957			S + en permanence G de 0,90 à 1,45 Souvent 1,20	0	0 (Sport)
10/57	129 187 175 157 25				
4/65	109 199 214 154 119				
8/66	108 159 169 113	0 - 15 - -			
9/68	141 211 216 150	0 - 22			
12/70	104 153 166 139	0 6 10 45 -			
5/71	110 132 96 101 84	0 37 36 23 0	A: 0 S+ G 1,00		
1/72			A 160 urée 0,27	TA: 12/6 ROTN: FOND.	

Diabète très léger et très stable asymptomatique depuis plus de 19 ans avec des glycémies variant entre 0, 9 et 1, 45 g.

Une carence nette en insuline est prouvée depuis 4 ans, elle évolue vers une amélioration.

Pas d'autre "traitement" que le sport. Pas de complications.

n° 3

COU .... S

♀

Age de début : 2 mois 1/2

Durée du Diabète léger : > 12 ans 1/2

Hérédité : 3 D (père et tantes)

? ♂ grands parents et arrière grands parents

Poids : Poids de naissance ? , 5 kg

circ. de découverte : 1959

à 2 mois 1/2 Deshydratation

C 13,7

S + +

A 0

2 mois d'insuline puis arrêt.

Dates	H . G . P . 0 30 60 120	Insuline 0 30 60 120	Signes biologiques	Signes cliniques	Traitement
4 / 63	75 112 230 31		S:0 A:0	Bonne Croissance	0
12167	80 135 87 81	0 - 8 1			
3 / 69 (Lyon) (AGL)	85 140 166 100 (125) (190) (195)	12* 22* 31* 30*	C 1,40		

Petite fille à nombreux antécédents diabétiques familiaux, chez qui est survenu à 2 mois 1/2, un diabète franc mais non cétosique qui a été traité par 2 mois d'insuline.

Depuis, il persiste un diabète léger avec une insulinémie très basse. L'amélioration apparente des chiffres de l'insulinémie tient à un changement de technique de dosage.

Elle est sans aucun traitement depuis 12 ans 1/2.

n° 4

FER .... E

♀

Age de début	Durée du diabète léger	Hérédité	Poids	Circonstances de Découverte.
11 ans	> 12 ans	1 ♯ grand mère P.N : 3,950	Normal (P-T=0)	Systématique à l'occasion d'une vaccination en 1960. S = ++

Dates	H. G. P. 0	30'	60'	120'	180'	Insuline 0	30	60	120	180	S Biologiques	S. cliniques	Traitement.
1960											S ++ puis 0	0	Régime seul
6/61	215	280	300	290	270						A : 0	1ères règles.	Dolipol (4c)
11/61	125	200	206	237	150								
10/63	250	318	374	330	297						S : 0 + ou ++		" (3c)
11/63	100	194	250	210	157								
65													Dolipol (1c)
3/67	236	279	300	350		11	-	6	0			Bon état général.	
1/72	259	368	414	350	307	0	11	17	<5	0	A16:0	FO, TA, ROT Nx.	(1c)
(AGL):	(344)	(314)	(300)	(500)	(538)								

Diabète léger depuis plus de 12 ans qui a débuté chez une fille de 11 ans de poids normal.

L'insuline de base est abaissée, compte tenu de la glycémie qui est à 2, 36 à jeun, surtout elle s'effondre sous stimulation lors de la première courbe. Lors de la seconde elle s'élève insuffisamment. Il y a donc une carence incomplète en Insuline qui persiste de façon stable.

Malgré celà, cette jeune fille va bien et n'a toujours pas d'acétone, ni de complications.

n° 4 bis HYM .... D. ♂	Age de début	Durée du diabète léger	Hérédité	Poids	circonstances de Découverte.
	7 ans	> 8 ans	2 D légers. 2 obèses 1 P (gros poids de naissance.).	obèse	examen systématique en 1964 G 1,25.

Dates	H. G. P. 0 . 30 . 60 . 120 180	Insuline 0 30 60 120 180	S. Bio.	S. cliniques	Traitement.
1964			G 1,25 S+	obèse	Regime
1966					Glucophage (le) Glucidoral
2/71	109 162 136 128 183	45 58 18 13 23	G 1,15 1,30 1,05		" "
(AG.L):	(389) (267) (214) (283) (200)		SO A:O Ak O.		cure à Pougues, les eaux
2/72				FO NE.	O

Diabète très léger découvert à 7 ans par un examen systématique scolaire chez un enfant obèse.

Les dosages d'insulinémie faits quand il a repris un poids normal sont normaux.

n. 5
ZEG.... J.M
♂

Age de début	Durée du diabète léger	Hérédité	Poids	Circonstances de découverte
13 ans	7 ans	2Ø oncle grand-mère 2e (tante ?)	Normal	1960 Psoriasis. 1964 découverte fortuite. G : 1,25 S : 0

Dates :	H. G. P. (0 30 60 120 180 240 300)	Insuline (0 30 60 120 180 240 300)	S. Bio	S. cliniques	Traitement
Hotel Dieu (S^{t} P. Derot 45 g/m^{2}).					
12/64	100 133 111 118 59		S : 0	0	Régime.
10/65	120 139 135 142 148				1965 Dolipol (4c)
10/65	91 125 115 113 87				
9/66	108 112 132 100 104 118 86	15 30 100 35 65 50 24			
(STH) :	(16) (38) (18) (8) (3) (44) (36)				
Hopital Herold :					
6/70	142 200 207 185 146	0 19 28 47 10	S : 0 A : 0	0	Dolipol arrêté depuis 2 jours.
(AGL)	(358) (203) (83) (42) (83)				
9/70	106 154 154 124 124	13 29 46 44.50	S : 0.	0	0
3/71	77 111 145 117 96	0 10 15 27 20		F.O Nl. 53 kg 1,65 m.	
(AGL)	(256) (159) (170) (193) (353)				

Diabète très léger totalement asymptomatique depuis 7 ans, découvert fortuitement à l'âge de 13 ans. Les H. G. P. et l'insulinémie étaient pratiquement normales jusqu'en 1970 où elles sont très anormales 2 jours après l'arrêt du Dolipol qu'il prenait depuis 5 ans.

Un test au Tolbutamide fait en Décembre 1964 est insensible :

0'	15'	30'	45'	60'	90'
86	96	88	76	72	68

Ensuite l'insulinémie est redevenue normale, puis de nouveau basse en 1971.
Les H. G. P. sont à nouveau normales.
(On peut se demander si le traitement par le Dolipol n'a pas aggravé l'évolution du diabète ou s'il s'agit de simples oscillations existant aussi sans traitement chez ce diabète très léger).

n° 6	Age de début	Durée du diabète léger	Hérédité	Poids	circonstances de découverte.
CUV.... MT ♀	14 ans	> 9 ans	1 D frère 4 ✗ (frère jumeau* / 2 tantes / [illegible] 1 Ⓓ mère.	Normal	systématique (vaccination) 1963 S+.

Dates	H. G. P 0 30 60 120 180	Insuline 0 30 60 120 180	Signes Biologiques	Signes cliniques	Traitement.
63 à 65			S+	0	0
3/66			G 2,50 S++	asthénie après Hépatite virale.	Régime + Glucidoral (3c)
66 - 68			G ≃ normale S +	Soif et polyurie parfois.	arrêt du Glucidoral en 68
2/71 (A.G.L)	110 125 188 131 90 (214) (220) (155) (95) (66)	9 21 23 5 17	S++ A:0 Alb:0	0	0

Diabète très léger : les glycémies ne sont augmentées que juste après l'hépatite virale. L'H. G. P. est à la limite supérieure de la normale.

L'insulinémie de base est normale mais ne s'élève pas tout à fait suffisamment sous stimulation.

Cette carence minime en insuline explique l'efficacité du Glucidoral au moment de l'aggravation du diabète après l'hépatite virale.

n° 7
WEI .... M
♀

Age de début : 14 ans.

Durée du diabète léger : > 6 ans

Hérédité : 2◎ Père et mère
1P Sœur : P.N 3,750 kg

Poids : Normal (P-T = $-\frac{1}{2}\sigma$)

Circ. de découverte : 1966 systématique avant appendicectomie
G : 1,30.

Dates :	H. G. P. 0 30 60 120 180	Insulinémie. 0 30 60 120 180	Signes Biologiques	Signes cliniques	Traitement
1968	122 192 158 170 150		G : 1,30	0	0
69 à 70			S : 0 & plus souvent	Bon Etat G!	Régime strict + Pancréatine (4c) + Insoral (8c)
7/70	114 193 220 246 197	0 49 84 85 40	G : 1,40 S + out A : 0	50 kg / 1,61.	Insoral.

Diabète léger typique découvert systématiquement en 1966, totalement asymptomatique, chez une jeune fille de poids normal.

L'insuline plasmatique, dosée en 1970, est nulle à jeun, mais répond de façon exagérée et retardée à la stimulation.

Cette malade n'est toujours pas mise à l'insuline.

Cette hyperglycémie est tout à fait latente.

C'est notre seul cas d'hyperinsulinémie net chez l'enfant.

n° 8	Age de début	Durée du diabète léger.	Hérédité	Poids	Circonstances de découverte.
PLE.... J	9 ans	> 5 ans	3 D Père oncle cousin. 1 ∅ Gd. père.	Normal. (P=T)	Examen systématique en 1963 S ++ G 2g.

Dates :	H. G. P. 0 30 60 120 180	Insuline 0 30 60 120 180	Signes Biologiques	Signes cliniques	Traitement
63 . 68				0	0
4/10/68			G élevée.	Retard de règles.	insuline pendant 15 jours
21/10/68			S ++ G 1,7 à 2,6 A 0	Règles se normalisent	0
11/68	277 340 380 300 216	0 22 30 10 10 Anticorps 0	S +++ AC	R.A.S.	0

Diabète découvert en 1963 par un examen systématique. Totalement latent pendant 5 ans, puis redécouvert à l'occasion d'irrégularités menstruelles.

En Novembre 1968, l'H. G. P. est très pathologique. L'insuline de base est nulle, malgré la forte glycémie et l'absence d'anticorps détectables. Elle s'élève insuffisamment et trop fugacement sous H. G. P.. La carence en insuline est donc très nette.

n° 9

C O V ... J. ch.

♂

Age de début	Durée du diabète léger	Hérédité	Poids	circonstances de découverte
12 ans	> 5 ans	2 ♂ gd mère gd oncle	Normal (P-T = -15)	oreillons en 66 Soif régime en 1/67 Malaise ayant provoqué une chute en 6/67

Dates	H. G. P. 0	30	60	120	180	Insuline 0	30	60	120	180	Signes Biologiques	Signes cliniques	Traitement
6/67	104	152	246	164	80						cycle glycémique : 9h 14h 18h 138 145 105 S : 0 A : 0.	Malaise	0
7/67	165	220	235	155								0	Dolipol(½) x 1 semaine Régime 1 semaine Sport
9/67	103	152	115	94		33	-	31			S : 0	Bonne croissance	
11/68	144	160	202	130	108						S : 0 A : 0 G : 1,30	(P-Tz - ½ σ)	0
4/69	169	218	168	127	119	9	49	51	28	-	S : 0 G 1,40	TA 10/7 Foie Ne. 0	0
2/71	120	163	132	94	104	9	42	31	20	19	S : 0 A : 0	Polyurie, vertiges Céphalée P=T 60 kg 1,72 m TA 14/7,5	0
A.G.L	(142)	(57)	(23)	(57)	(74)								
2/72	123	144	151	138	104						S : 0. A : 0	Soif. Foie N.	0
	(90)	(80)	(85)	(35)	(126)								

Garçon de 12 ans de poids normal chez qui est apparu un diabète léger qui dure depuis 1967 sans traitement, sauf du sport. La glucosurie est toujours nulle bien que les HGP soient le plus souvent franchement diabétiques.
L'insulinémie était d'abord normale-haute de base, mais ne s'élevant pas sous stimulation, puis elle est un peu insuffisante par rapport à la glycémie et s'élevant de façon un peu retardée.
Lors de la 3ème H. G. P. l'insulinémie est dans les limites de la normale. Il y a donc une amélioration nette.

n° 10

ROU ... M.

♂

Age de Début	Durée du diabète léger	Hérédité	Poids	circonstances de Découverte
14 ans	> 3 ans	7D mère et presque tous les membres de la famille de la mère 1D arr. gd. mère paternelle	Normal 57 kg / 1,65 (P - T = +1,5 σ)	Furonculose depuis 3/66.

Dates.	H. G. P. 0 30 60 120 180	Insuline 0 30 60 120 180	Signes Biologiques	Signes cliniques	Traitement.
9/66	100 172 193 177			Furoncles	0 (ou Régime ?).
11/66	84 144 164 156 98		5+ AO		0
12/66	94 167 184 134 107			1 furoncle	Diabinèse (½ c)
4/67	130 219 250 286	10 - 20 25		Grandit bien	"
3/68	136 202 271 204	2 3,5 16 26			" (1c)
6/68				70 kg 1,70.	" (1c)
12/68	78 139 155 115 72	5 20 24 13 14	SO. A.O.	Fatigue. Altérations vasculaires en Biomicroscopie conjonctivale.	
3/69				FO. N.	Diabinèse (1c) + Insoral (1c) pas de Régime.

Diabète léger durant depuis 3 ans chez un garçon de famille diabétique, découvert à l'occasion de furoncles.

L'insuline est d'abord normale de base mais insuffisamment stimulable, puis la carence s'aggrave.

La seule complication est des altérations vasculaires en bio-microscopie conjonctivale.

n° 11
CHO ... B
♀

Age de début : 14 ans

Durée du diabète léger : > 2 ans

Hérédité : 1 ♂ père
1 ♀ sœur
1 G frère

Poids : Normal
P-T = +15

Circonstances de découverte : Soif depuis 1967
Examen systématique avant vaccination (janvier 69) :
S.+ G : 1,85

Dates	H. G. P. 0	30	60	120	180	Insuline 0	30	60	120	180	Signes Biologiques	Signes cliniques	Traitement.
67 à 69											G 1 à 1,80 S+ à ++ A 0	0	Régime + 1 Glucidoral
4 | 69	205	250	341	380	381	5	12	22	19	14	S +++ G 0,8 à 1,40 50 A 0	50 kg 1m 49 P-T = +15	Regime à 150 g de Glucides, Glucidoral glucophage
12 | 69	155	152	243	265	220	13	22	37	57	31	S+ A 0 Alb 0		"
(A.G.L.) :	(525)	(500)	(483)	(142)	(400)								

Jeune fille de 14 ans dont le père est diabétique, non insulinodépendant, chez qui est apparue une soif, puis 2 ans après, un diabète léger avec une insuffisance nette en insuline.

Cette carence en insuline a diminué 8 mois plus tard sous régime et hypoglycémiants oraux bien que l'H. G. P. soit encore très anormale.

n° 12	Age de début	Durée du diabète léger	Hérédité	Poids	circonstances de découverte.
DER .... C ♀	3 mois	> 2 ans ½	1 D cousine	P.N : 2,7 kg	découverte fortuite en Oct 68 G 2 g à jeun 4,8 après biberon A : 0 S : 20 g/24 h

Dates	H. G. P. 0 30 60 90 120 180 240	Insuline 0 30 60 90 120 180 240	Signes Biologiques.	S. cliniques	Traitement.
12/68	125 155 175 195 175 160 130		Test au tolbutamide 0 15' 30' 60' 90' 105'	S : 0	
12/68	65 — — 155 85 102 103	15 — — 25 10 12 13.	G 150 114 50 50 46 46	St qd grippes.	Léger régime hypoglucidique. Intermittent.
			I <5 17.	à 4 mois 5 kg 60 cm (P-T = -½ σ)	
8/69	121 137 155-137 162	7.10.8. — 12 7 —			
8/69 (A.G.L)	109 185 112 - 90 65 — (400) (314) (229) — (285) (421) —	12 18 14 — 14 4. —	A : 0 (½ parfois).		"
9/70	105 173 265 — 137 83 —	13 32 74 - 29 13 —			

Cette petite fille est porteuse d'une trilogie de Fallot. C'est à cette occasion qu'on a dépisté un diabète léger à l'âge de 3 mois, asymptomatique.

Ses H. G. P. ; ses glycémies de base sont tantôt normales, tantôt franchement diabétiques. Ses dosages d'insuline sont nettement insuffisants en 1969, normaux mais retardés en 1970.

Le test au tolbutamide est de type sensible et montre une élévation normale de l'insuline alors que le taux de base est très bas. Il y a donc une carence incomplète en insuline et un pancréas encore stimulable.

n° 13

ANE .... A

♀

Age de début : 8 ans

Durée du diabète léger : > 3 ans

Hérédité :
4 D légers { Père, Tante, gd Père, gd mère
1
1 G Gd oncle
2 D Arr gd Père, Am gd oncle

Poids : Normal
P − T = $+\frac{1}{2}\sigma$
PN 2,7 kg

Circonstances de découverte : Systématique
S +
G 1,25
A + et th.

Dates	H.G.P. 0 30 60 120 180	Insuline 0 30 60 120 180	Signes Biologiques	Signes cliniques	Traitement
69/70			G 1,24 S ± A : th	O (P=T) 22,6 kg 1,25 m.	Regime.
12/70	131 193 212 142 119	10 48 25 9 7	S + A O	O	O
11/71	119 165 176 85 99	13 25 41 9 0	G 1,35 S + et +++ A O	céphalées. FO. N.	O ± Regime
(AGL)	(337) (292) (153) (163) (432)				

Diabète dépisté systématiquement chez cette petite fille de 8 ans, de poids normal, en raison de nombreux antécédents de diabète, typiques et légers, familiaux (fille de ANE B. n° 26) (nièce ANE J. n° 1)

Asymptomatique depuis 3 ans.

L'insuline de base est normale ; elle s'élève bien, sous stimulation.

n° 14 ZEM ... A	Age de début	Durée du diabète léger	Hérédité	Poids	circonstances de découverte
	14 ans	1 an 9 mois	2 P Cousins et un frère P.N ≃ 5 kgs	Normal.	1969 après intervention chirurgicale Polyurie Polydipsie Glycosurie intermittente G. Normales ou parfois élevées

Dates	H. G. P. 0 30 60 90 120 160 175	Insuline. 0 30 60	Signes Biologiques	Signes cliniques	Traitement.
2/69 (50 g de Glucose)	87 110 220 262 275 135 115			0	0 ?
4/69			S 0 A 0 G 1,2	P = T 37,5 kg / 1,44 m.	
3/70				Polydipsie Polyurie.	0 ?
10/70	231 304 442	15 7 16	G = 3 urée Nle.		

A 14 ans, après une intervention chirurgicale pour anomalie des voies urinaires (agénésie du rein gauche et uretère droit rétrocave) est apparue une soif et une polyurie qui ont disparu en quelques jours mais ont été l'occasion de dépister une glycosurie, puis une glycémie parfois augmentée, donc un diabète léger avec des hyperglycémies provoquées très anormales.

Ce diabète dure depuis presque 2 ans.

Les dosages d'insuline plasmatique, lors de la dernière H. G. P., montrent une insuline basse par rapport aux très fortes glycémies, et non stimulable.

N° 15	Age de début	Durée du diabète léger	Hérédité	Poids	Circonstances de Découverte.
PRI ... C	7ans	1an	1 ♀ 1 G	?	1/64 soif S : 13g/l et 32g/l A : 0.

Dates	H. G. P. 0 30 60 120 180	Insuline 0 30 60 120 180	Signes Biologiques	Signes cliniques	Traitement.
1/71			S++ et +++ A0		0
28/1 au 10/2			G 2,10 A++ S++		Insuline (6 IO puis 4 rapitard) pendant 13 jours.
3/71	72 127 178 207 143	<0 6 5 <5 <5	S : 0		0
1/72			S : 0 A ± 0 S 0 A ±	FO N TA 12/8 ROT N. Foie N grippe.	0

Fille de 7 ans non obèse chez qui est apparu un diabète léger qui a comporté très passagèrement une acétonurie et a du être traitée pendant 12 jours par de faibles doses d'insuline. Depuis un an d'interruption de l'insulinothérapie il n'y a ni sucre ni acétone dans les urines, l'H. G. P. est peu perturbée mais l'insulinémie effondrée ne s'élève que très peu sous stimulation.

n° 16
B R A .... D
♀

Age de Début : 13 ans
Délai avant l'Insuline : 4 ans 8/12
Hérédité : 1D gd mère ; 1 ♀ Arr gd père
Poids : Normal 53 kg / 1,53 m ; P-T = +10 ; Récente prise de poids en 1964
Circonstances de découverte : Déc 64 : découverte systématique scolaire d'une glycosurie à 20 g/l ; G : 1,60

Dates	H - G - P. 0 30' 60' 120' 180'	Insuline 0 30 60 120 180	Signes Biologiques	Signes cliniques	Traitement.
2/65	87 123 179 187 195		S = 0 ou ±	0	
5/65	80 120 106 106				Régime
11/65	93 117 140 137 87				
3/67	205 213 305 299	1 4	49 kg pour 1,53 m.	N'a pas grandi depuis 65	
12/67	114 186 259 305	12 41	AO S +++	P ≥ T. Bon état général.	Insoral (2c) depuis 4/67
2/69	282 350 410 490 400	16 5 2 6,5 2,5	S +++		"
3/69			A ⊖ et +	Alt vasculaires en bio-microscopie conjonctivale	
					Insuline en 3/69.
10/69				FO. N ROT. N TA. N.	"

Diabète léger découvert après une importante prise de poids récente.

Ce diabète, d'abord très léger avec des glycémies à jeun le plus souvent normales et absence de sucre urinaire, s'aggrave progressivement.

Les insulinémies dosées après 2 ans et 4 ans d'évolution sont très basses.
En 1969, il y a un effondrement de l'insuline sous stimulation et apparition d'acétone.

Cette jeune fille est donc mise à l'insuline.

n° 16 bis.

BAU... D

♀

Age de début.	Délai avant l'insuline	Hérédité	Poids	Circonstances de découverte.
11 ans	> 3 ans 1/2	1 obèse	obèse (P-T = +3 σ) 53 kg / 1,48 cm	Début en 68 examen systématique S++ polyurie gros appétit.

Dates	H. G. P. 0	30	60	120	180	Insuline 0	30	60	120	180	Signes Biologiques	Signes cliniques	Traitement.
1968											S:0 A:0 G 1,15		Régime
6/69												46 kg 52 kg.	
7/70											S+		Relâchement du Régime.
10/70											G 2g		Reprise du régime.
2/71	114	171	213	202	152	5	6	18	12	7	G 1,10 et 1,70, 2g 1,69 S + à +++	premières règles	
(AGC)	(464)	(416)	(250)	(125)	(83)						A ± Ab ±	TA 13/8 par de Soif.	"
10/71	296	307	340	424	370								
(AGL)	(447)	(194)	(430)	(460)	(421)	7	5	10	<5	0	S +++ A ±		
22.10.71	500										Insulinurie 0 à <5		
						22.							Mise à l'Insuline.

Diabète découvert par examen systématique chez une obèse de 11 ans qui avait une polyurie et un gros appétit.

Sous régime la glycosurie disparait et la glycémie à jeun se normalise pendant 2 ans 1/2 puis la glycosurie reprend avec parfois des traces d'acétone.
L'H. G. P. est alors franchement anormale avec une insulinémie basse qui s'élève très insuffisamment sous stimulation.

n° 17 Le ME.... M ♀	Age de Début	Délai avant l'Insuline	Hérédité	Poids	circonstances de découverte
	14 ans	2 ans ½	R.A.S.	Normal	Sept 64 : soif amaigrissement vaginite

Dates	H - G - P. 0 30 50 120	Insuline 0 30 50 120.	Signes Biologiques	Signes cliniques	Traitement.
9/64 à 7/66			G 0,95 à 1,50 S+++ ou 0 ou + A 0 (+ parfois)	Va très bien	Régime large (240g) 2 Glucidoral + 2 Insonal 2 cr + Glucophage
10/66					"
3/67	202 225 330 320	8 - 3 0	A + S+++ G 2g. Lactacidémie 9,4 mg%	absence de Règles crampes vaginite aménorrhée 51 kg 155 m P-T = -1,5	
4/67					Insuline
1968				FO Normal.	

Jeune fille de poids normal et sans antécédents diabétiques.

Dès le diagnostic de diabète, elle est mise à un régime large, associé à des hypoglycémiants oraux. Ce traitement a été efficace.

La glycémie reste peu élevée, la glycosurie diminue, il n'y a que, très rarement, un peu de corps cétoniques urinaires pendant 2 ans. Puis les règles disparaissent et l'état s'aggrave progressivement à partir d'Octobre 1966 jusqu'en Mars 1967 où l'insuline est basse et s'effondre sous stimulation.

On commence donc l'insulinothérapie.

n° 18	Age de Début	Délai avant l'Insuline	Hérédité	Poids	circonstances de Découverte.
de RI .... E	11 ans	3 ans 1/2	1 ♂ tante. 2 P.	Normal 44,5 kg 149,5 cm en 62 (P-T = $-\frac{1}{2}$ 5)	1963 Bronchite vulvite amaigrissement de 44 kg en 1an S+++ G 1,96.

Dates	H. G. P. 0 30 60 90 120 180	Insuline 60 120	Signes Biologiques	Signes cliniques	Traitement.
11/63 10/64			S 0 ou traces. G ≤ 1,20	Reprise de poids.	Régime.
10/64	220 325 396 413 360 297		S ++ AO G 2,30	Légère fatigue parfois. P-T = -1σ	Régime + 2 Dolipol + 3 glucophages.
11/64 - 1/65			S 0		
11/66	235 285 365 - 380 314	3 0	A.GL. 780 mg à jeun S+++ G 2g Lactatémie 186 mg/l	Anomalies en Biomicroscopie conjonctivale. Aménorrhée Asthénie.	Régime. Régime + Dolipol + Glucophage
3/67	232 370 400 - 390		A : 0 puis A + S+++ Lactatémie 16,8 mg	P-T = -1,5 σ Fatigue vulvo vaginite	Insuline commencée en 4/67
1970				TA Nl. FO N.	

Chez cette fillette de 11 ans, le diabète léger au début, s'est aggravé progressivement ; des traces d'acétone ne sont apparues dans les urines qu'après 3 ans et demi d'évolution.

L'insuline plasmatique était très basse déjà 5 mois avant l'apparition d'acétone. Cependant, le régime a suffi au début pendant 10 mois.

Puis un essai de traitement par les sulfamides et les biguanides donna une amélioration de 2 mois. L'aggravation survint ensuite malgré le traitement.

n° 19 GIR... F. ♀	Age de Début	Délai avant l'insuline	Hérédité	Poids	Circonstances de découverte.
	12 ans	3 ans	2 ◎ gd mère Arr. gd mère 3 P elle même et ses 2 sœurs.	Normal.	en 67 Soif après une angine Polyurie Polyphagie

Dates	H. G. P. o'	Insuline o'	Signes Biologiques	Signes cliniques	Traitement.
67 - 69				Polydipsie Polyurie Polyphagie.	O
9/69			S ++		
1/70			G 4g	Amaigrissement de 6 kg depuis 1an	O
5/70	5,4	17 µU/ml	G 2,59 A + +	Asthénie Anorexie	O
ACL	683		S + ++	P-T = -20 40 kg 1,57 m.	Mise à l'Insuline en 5/70
1971				FO? TA 16/10	

Chez une fille de 12 ans sans antécédents diabétiques et de poids normal, mais avec des antécédents familiaux d'obésité et de gros poids de naissance est apparu un diabète qui s'aggrave progressivement depuis 1967.

Juste avant de commencer l'insulinothérapie, l'insuline à jeun était à 17 µU/ml, ce qui parait normal mais est insuffisant par rapport à la glycémie très élevée (5, 4 g/l).

n° 20	Age de début.	Délai avant l'insuline	Hérédité	Poids	Circonstances de découverte.
BOU .... S ♂	9 ans ½	2 ans ½	1 D Soeur 2 ◎ mère grand-mère 1 ⌀ gd père	Normal.	1964 Examen systématique S++

Dates	H. G. P. 0	30	60	120	Insuline 0	30	60	120	Signes Biologiques	Signes cliniques	Traitement.
12/65									S+ G 1,24	Soif.	Régime.
1/66	100	200	260	215					G 2,[illegible] S: 0 ou ± A: 0	Bon état général Poids stable Pas soif. P=T.	Regime + Insoral + Dolipol
6/66	104	217	267	288	0		28		A++ S: 0	Crampes altérations en biom. conjonctivale.	"
8/66									G 2,60 S++ A++	Fatigue Soif Amaigrissement P-T = -15 FO, TA, ROT Nx.	
1/71											Mis à l'Insuline

Garçon de 9 ans dont la soeur est diabétique insulinodépendante.

Un diabète a été découvert en 1964, asymptomatique pendant un an et demi, puis il s'est aggravé progressivement avec apparition de soif en Décembre 1965, puis diabète grave à partir de Juin 1966 avec des crampes et de l'acétone.

A cette date, l'insulinémie de base est nulle et s'élève insuffisamment sous les fortes glycémies.

N° 21

Gou... B

♀

Age de début : 13 ans ½

Délai avant l'Insuline : Dans 3 mois

Hérédité : 1 D sœur ; 6 ◎ ; 1 ♂ ; 1 ♀ ; 1 P.

Poids : obèse 60 kg 1 m 50 (P-T = +3 σ)

Circonstances de découverte : 1/68 : Amaigrissement, Polyurie, Polydipsie.

Dates	H. G. P. 0 30 60 120	Insuline 0 30 60 120	Signes Biologiques	Signes Cliniques	Traitement.
1/68			G 2,30 A+ S+++	Maigrir Polyurie Polydipsie	Regime à 100g de Glucides.
9/68	85 168 191 222	23 34 24 23	G : 0,95 S : 0 ou ± A 0 ou ±	Bon Etat General P-T = +1,5 σ	"
10/69			G 2,60 3,20 A 0 S : 0 ou +++		Regime plus : 6 Glucophage + 6 Glucidoral à partir de 2/70.
3/70			G : 3 Ah	FO, TA : N.	Mise à l'Insuline.

Fille de 13 ans et demi obèse (+ 3 σ) un an avant la découverte de son diabète.

(Presque tous les membres de sa famille paternelle sont obèses et glycosuriques quand ils vieillissent).

Le régime est d'abord très efficace sur la glycémie à jeun, la glycosurie et la soif. L'H. G. P. reste anormale et l'insulinémie, normale à jeun, s'élève insuffisamment et de façon beaucoup trop fugace pour des glycémies qui restent élevées à 60' et 120'.

Il y a donc une carence en insuline légère.

n° 22
GEL ... D
♀

Age de Début : 11 ans

Délai avant l'insuline : 2 ans

Hérédité : 1 ⊙ Arrgd Père
1 D frère PN: 4 kg

Poids. : obèse.
P-T = +30
41 kg 1,35 m

circonstances de découverte. : 1965 Soif Asthénie après Hépatite virale.

Dates	H. G. D. 0 30 60	Insuline 0 30 60	Signes Biologiques	Signes Cliniques	Traitement.
1965 - 1967				Asthenie Polyurie Soif.	0
8/67				37 kg puis 41	Linyl. + Regime.
10/67	125 285 171	4 5 0	A ± S+++ G: 3,05	39 kg 1,36 m (P-T +2,5 ⊖)	Insuline en 12/67
1970				FO, TA, ROT : Nx.	

Il existait des signes cliniques de diabète léger : soif, asthénie et polyurie pendant 2 ans, avant que l'on découvre le diabète chez cette obèse.

Au moment de cette découverte, l'insuline est très basse et s'effondre sous stimulation.

n° 23.	Age de début	Durée du diabète (ages)	Hérédité	Poids	Circonstances de découverte.
LEA ... J. Ph. ♂	13 ans	7 8 ans	1 ⊕ mère	à la limite S^R de la Normale P-T = +1,8	12/69 : Polydipsie 12/70 : diagnostic de diabète

Dates	H. G. P. (0 30 60 120 180)	Insuline (0 30 60 120 180)	Signes Biologiques	Signes cliniques.	Traitement
12/70	138 231 258 258 180	0 <5 8 0 0	S + G 2,24	Soif énurésie depuis un an.	0
A.G.L.	382 171 421 296 295		A ++ cycle glycémique : 9h [illegible]	P-T + 1,50	
12/70			183 324 282 300 235		
1/71			196 338 307 149 161	Maigrit	Régime strict
2/71	135 212 224 252 176	0 5 <5 <5 <5	165 249 164 173 127 S 0 ou tr A 0	Bon état général pas soif	Diabinèse (1c)
A.G.L.	714 536 393 143 220				
4/71	140 147 139 271 281	<5 <5 7 24 13	A:0 Alb:0 S.0	P-T : + 1,0 Fatigue.	
9/71	158 297 400 306 271	0 0 0 0 0	S +++ A 0		
(A.G.L.)	(414) (440) (369) (309) (714)				
10/71 (A.G.L.)	292 (494)				Mis à l'Insuline.

Diabète dont le diagnostic a été précédé d'un an de soif et polydypsie chez un garçon de 13 ans dont le poids est encore dans les limites de la normale et dont la mère est obèse.

Grâce à un régime bien suivi, l'acétone, la glycosurie et la soif disparaissent bien que l'insuline soit très basse. Sous Diabinèse depuis 2 mois, on note une amélioration de l'insulinémie.

N° 24 MEU... Ph ♂

Age de début. 11 ans ½

Délai avant l'insuline 1 an 8 mois

Hérédité 2 ⓞ

Poids Normal P-T = 1,5 σ

Circonstances de découverte. Soif. en 4/67.

Dates	N. G. P. 0 30 60 120 180	Insuline 0 30 60 120 180	Signes Biologiques	Signes cliniques	Traitement
4/67			G 2g S 7 7 A 7 +	Soif	Régime
1/68	99 138 182 218	3 0 - 15,5	G 0,95 à 1,12 SO ou +	Va très bien	Régime + chucophage
6/68			G 1,30 S ±	maigrit sous régime	
12/68	110 195 230 291 221	<5 <5 <5 <5 0	S + depuis 11/68 G 1,35 A +	Ramvoi rendement scolaire P-T = -1σ	Mis à l'Insuline en 12/68.
1971			Alb 0 urée Nle	TA 20 T FO : Nx	

Diabète découvert à 11 ans et demi à cause d'une soif.

Sous régime + Insoral, l'enfant va très bien pendant 1 an 2 mois avec des glycémies normales.
L'acétone disparait très rapidement.
Puis, pendant 6 mois, le diabète s'aggrave progressivement et l'enfant est finalement mis à l'insuline.

Les dosages d'insuline montrent d'abord une insuline plasmatique très insuffisante, dès 1968, puis elle est effondrée et n'est plus du tout stimulable malgré les fortes glycémies. Les corps cétoniques réapparaissent dans les urines.

N° 25	Age de début	Durée du diabète léger	Hérédité	Poids	circonstances de découverte.
AN... B ♂	12 ans	> 26 ans	4 D légers { Père et Mère, Sœur, Fille 1 G oncle. 2 D gd père, gd oncle	Normal	Systématique en 1946 S++.

Dates.	H. G. P. 0	30	60	120	180	Signes Biologiques	Signes cliniques	Traitement.
2/46	103	139	155	135	124	S++	0	0
10/46	80	116	154	139	90	glucosurie permanente	Pas de polyurie	0
7/47	142	219	240	266	160	"	grandit bien.	0
58						G 1,44 cholestérol 2,10		
63-65						G 1,10 à 1,45		0
66						G 1,70 le jour de l'ablation d'un lipome		
72						G 1,75 S+	Bon Etat Général	0
							pas de complications	0

AN.. B est le père de AN. A et le frère de AN. J.
Il a lui aussi un diabète léger de découverte systématique et toujours asymptomatique depuis plus de 26 ans.

N° 26	Age de début	Durée du diabète léger	Hérédité	Poids	Circonstances de découverte
COR ... O	12	> 20 ans	2 D légers mère sœur 1 ♂ Arr gd mère 1 ⊖ gd Père 1 P son enfant	Normal	1952 Soif céphalées.
♀					

Dates	Signes Biologiques.	Signes cliniques.	Traitement.
1952	G 1,95 S ++ A O	Soif céphalées qui disparaissent vite	± Régime.
depuis 1952	Glycémies plusieurs fois par an toujours le plus souvent 1,10 à 1,35 1,50 parfois. 1,67 2 fois, 1,93 1 fois. S : O ½ parfois + A : O toujours	≃ O quelques vertiges. Altérations vasculaires en biominoscopie conjonctivale.	O
1968	G : 0,86 à 1,50 1 fois 1,68, 1 fois 1,82 Pas d'aggravation du diabète pendant la grossesse ni après.	enceinte. enfant né à terme P.N 4kgs.	O
1971	Mêmes glycémies	O	O

19 ans de diabète léger chez cette malade de famille diabétique et de poids normal.

Elle va très bien même pendant sa grossesse qu'elle mène à terme.

On note cependant des altérations en Biominoscopie conjonctivale en 67.
Son enfant a un gros poids de naissance : 4Kg.

N° 30	Age de début	Délai avant l'Insuline	Hérédité	Poids	Circonstances de découverte.
COR.... M.H. ♀	12 ans	9 ans	2 D légers frère sœur 1♂ Arr. gd mère ⊙ gd père 1P neveu.	en 1955 a 10 ans obèse 43,349 pour 141 cm (P-T = +2σ)	Systématique en 57 en raison des antécédents familiaux

Dates	Signes Biologiques.	Signes cliniques	Traitement.
57	S ++ G ↗	0	Régime.
11/58	G 2,20 S++ AO	a perdu 3 kg arrêt des règles	"
12/58	G 1,85 S± AO		Régime strict
1959	G 1,8 S↓ diminue sous sulfamides traitements avec placebo	pas soif FO : NP	Sulfamide alternant avec placebo.
60 à 66	G : 2,30 S + à ++ AO	0	Glucophage (2 ou 3 c)
7/66	A ++ S++ G 5g	légères lésions en Biom. conjonctivales vômissements, hyperpnée fatigue	Début de l'Insuline.

9 ans de diabète léger avant la mise à l'insuline.

Ce diabète léger était pratiquement latent (sauf quelques altérations en biominoscopie conjonctivales notées depuis 1963).

Rapidement en Juillet 1966, l'état s'aggrave et elle est mise à l'insuline.

n. 31	Age de début	Délai avant l'insuline	Hérédité	Poids	Circonstances de découverte.
VAN... D ♂	8 ans	9 ans	1 β	Normal	Soif polyurie fatigue en 7/59 S ++

Dates	Signes Biologiques	Signes cliniques	Traitement.
7/59	S ++	soif Polyurie fatigue	Glucidoral 5c/j régime large.
59-67	S : éà 75g/l	diminution de la soif sans disparition complète	
5/67	1	Angine → précoma diabétique	Début de l'insuline.
1971	Albo	FO Ne.	

Garçon de 8 ans ayant eu un diabète léger avec glycosurie, soif et polyurie, mais sans altération de l'état général pendant 9 ans.

Puis le diabète est devenu grave insulino-dépendant à l'occasion d'une angine.

On note cependant que de l'âge de 8 ans à celui de 17 ans le retard de taille a augmenté de 1, 5 σ à 2, 5σ .

N° sexe	initiales	date de naissance	date du début du D.	date du début de l'I.	durée du diabète léger	durée de latence clinique complète	Hérédité	obésité	s.d. hyper-insulinémie	Signes de début	principal traitement pendant le d. léger	efficacité du traitement du D. léger	date du bilan	dose d'insuline lors du bilan des complications	qualité du traitement	stabilité du diabète	Complications
25 ♂	A.B.	34	46		> 26 ans	25	1 léger 1 G		0	ex ε	0	+	66	0			Fo Nen 60
26 ♀	CO. O	40	52		> 20 ans	19	1 1 0 1 P			soif qui disparait vite ensuite	placebo B	+	69	0			Alt. vasc. en Biom conj. 1963 : FO N
27 ♂	VER.C	48	53		> 2 ans		?			soif vomissements	0	+	55	0			0 ?
29 ♀	GO.R.	59	67		1 an		2			ex ε soif légère	R	+	68	0			0
30 ♀	COM. H	45	57	66	9 ans	8 ans	4 léger 1 1 1	+2o		ex ε	Bx7ans	+ ↘ s	68	36 NL	+	+	0 (Alt. vasc. en Biom. conj. FON
31 ♂	VA. D	51	59	67	8 ans		1 4 P			soif polyvrie	0	–	71	14 IO 50 PZ	+	+	0 (Alb passagère après otite)
32 ♂	Le Bat.	50	59	64	4 ans 1/2		3			soif	0 puis S x 4 4/12	0	68	20I0 20 PZ	+	+	0
33 ♀	Hu. E.	54	61	64	3 ans 10/12		2 2			soif fatigue	0 puis B	0	69	19I0 11PZ	+	+	FO TA urée Nx 0
34 ♂	IB. PJ.	61	63	67	4 ans 1/2	4 ans	4 1		faim en 67	ex ε	R (+)	0	72	5I0 16PZ			0
36 ♀	GAL. S	63	66	69	3 ans		3			soif maigrit polyurie	S x 1 an puis B	+ (↘ s) puis 0	69	IONPH	+	+	névrite optique retro-bulbaire d'allure plutôt congénitale
37 ♂	LOI.P	55	62	65	3 ans	3 ans	?			ex ε	0 puis S	+ puis	68	13I0 13PZ	+	+	0 ?
38 ♀	de C.MT	51	61	64	3 ans		6			soif	R	+ puis –	70	44 NL			opacité souscapsullaire du cristallin FO N
40 ♀	DEL.C.	47	57	60	3 ans		3			soif amaigrissement	0 B	± + (fugace)	70	12I0 11PZ	+	+	0
41 ♀	AR. M	13	27	30	2 ans	?	4 P		?	?	R strict	–	69	44 NL	–	–	Retinite proliférante Sclérose du cristallin urée 0,54 Alb +
42 ♂	SAN. M	47	61	63	2 ans		RAS			soif amaigrissement	R+S+B	+ x 1 an puis –	67	60 NL	–	–	0?
43 ♂	SIM. C	49	58	60	2 ans		1			ex ε	S	+ x 2 ans puis –	70	35I020PZ	+	+	0
44 ♂	CHA. P	37	50	52	2 ans		RAS			fatigue	R	+ puis	70	3010 + 3082		±	exsudats au F.O. depuis 62 TA ALB Nx

1 : 1 diabète insuline dépendant dans la famille
1 : 1 diabète non insulino-dépendant
1 : 1 obèse
2P : 2 gros poids de naissance

ex : examen systématique
R : régime
S : sulfamides
B : biguanides
IO : insuline ordinaire

F.O : fond d'oeil
Alb : albuminurie
PZ : insuline protamine zinc

45 ♀	MA. M	50	59	61	2 ans		RAS			soif amaigrissement	S B	+	67	24I0 + 28 PZ			0
46 ♀	JAM. V	53	66	68	2 ans		1 ①		faim en 66	soif faim maigrit	R R+S+B	0 + puis	71	64 NL	+	+	0
47 ♀	CAU.M.C.	50	62	63	1 an ½		1 P			ex ♀	R x 6 mois R+B	+ puis – + puis –	68	68 NL	±	–	Alt en biom conf. actuellement 0
48 ♀	CAU.S	51	60	62	1 an ½	1 mois	1 2	obésité		ex ♀	R B	+ puis 0 0	71	36I0 10 PZ			0
49 ♀	BO. G	42	53	55	1 an ½	1 an	2 1			ex ♀	0 R	+ puis - 0	70	30 x 2 d. insuline	+	+	FO : exsudats ALb ROT TA : Nx
50 ♂	WA.G	54	65	66	1 an ½		2 2			ex ♀ se lève 2 fois la nuit pour uriner	R+S R+S+B	+ puis -	67	17I0 14PZ	+	±	0 ?
51 ♀	CAM.E	51	60	61	1 an	1 an	1		faim en 61	ex ♀	0	+ puis -	66	66I0 + 66 PZ	±	±	0 ?
52 ♀	ARN.B	46	59	60	1 an		RAS			soif maigrit	B	+ puis -	63	30 NL	+	±	?
53 ♂	FAV.Y	50	62	63	1 an ½		2 P			cicatrisation difficile après appendicectomie prodrome: S+en 54(GNle)	R	+	71	18I030PZ	+	+	0-
55 ♂	CHO. G	49	61	62	1 an	9mois	1 4 P			ex ♀	0 (homéo-pathie)	–puis -	64	60 NL	+	+	0
56 ♀	LAB.N	37	51	52	1 an		1			soif maigrit	R	±	69	20I031PZ	+	±	5 grossesses 4 enfants 8mois1/2 et 8mois PN ≃ 3,5 kg
58 ♂	LV.J.P.	48	53	55	1 an ½		1		?	?	R	+ puis -	71	52I046PZ	±	+	0
59 ♀	WAG.D	45	53	54	1 an		②	très maigre à 4 ans		?	R+S	±	70		+	+	exsudats en nappe au FO
60 ♀	PRO.A.C.	50	60	61	1 an	1 an	1 P			ex ♀	R R+B	0 +puis + puis -	67	8I025PZ		obèse	0
61 ♀	AUB.C	55	63	64	1 an		1			coqueluche maigrit fatigue soif énurésie douleur abdominale	R+S+B	+ x 1 an puis -	67	48 NL	±	±	0
62 ♂	SMO.M	18	16	27	1 an		1			soif	0	+	70	i0x3 : 26-10-23	+	+	exsudats 5 ou 6 microané- urée 0,52 vrismes
63 ♂	ROE.Th	58	64	65	1 an		1 1 2 P		faim en 65	fatigue- soif puis faim	0 R	+puis -	71	16I0 + 10PZ	+	±	0
64 ♀	deL.D	53	55	57	2 ans	2 ans	RAS			ex ♀	0	+ puis - angine et-					?

Tableau récapitulatif des 40 cas de diabètes légers sans dosage d'Insulinémie (groupes II)

No Nom	D.N.	Début du D.	D. mise de l'I.	Durée du D. léger en années	Durée latence clinique en années	Hérédité	obésité personnelle	S. d'hyper insulinisme	Date de début	évolution du diabète	N°	Insulinémie de base	Insulinémie sous H.G.P.	évolution de l'insulinémie	Complications actuelles date	Complications actuelles diabète	Traitement du D. léger	Dose d'insuline actuelle
1 AM..J ♀	46	50		>22	>22	4 D légers 2 D.i.d. 1 G		0	ex ⊜	stable	1	nulle à 11	tantôt normale tantôt Nle mais prolongée	carence très légère plutôt amélioration	71	0	0	0
2 MOL..A ♂	50	53		19	19	1 G		0	ex ⊜	stable	2	nulle	carence nette puis insuffisance légère	amélioration	72	0	sport	0
3 COU..S ♀	59	59		12 ½	12 ½	3 D 1 Ø		0	Deshydratation 2 mois 1/2	stable	3	nulle	s'élève peu	stable	67	?	0	0
4 FER..E ♀	49	60		12	12	1 Ø 1 P		0	ex ⊜	stable	4	Nle 11	s'effondre	stable	69	0	R, R+S	0
4 bis HYM..D ♂	57	64		8	8	2 ◎	obèse	0	ex ⊜	amélioration (l'obésité ↘)	4bis	basse 5	s'élève normalement		72	0	S+B+R	0
5 ZEG..JM ♂	51	64		>7	>7	2 Ø 1 G		0	ex ⊜	oscillations	5	o à Nle	basse ou Nle mais prolongée	oscillations	71	0	S	0
6 CUV..MT ♀	49	63		↘9	6	1 D 5 Ø		0	ex ⊜	amélioration	6	Nle	s'élève peu		71	0	S	0
7 WEL..M ♀	51	66		6	6	2 ◎ 1 P		0	ex ⊜	stable	7	Nulle	s'élève trop haut et de façon prolongée		70	0	R+B	0
8 PLE..J ♀	54	63		>5	>5	3 D 1 Ø		0	ex ⊜	légère aggravation	8	nulle	s'élève insuffisamment et tardivement		68	?	15 jours	0
9 COU..J.Ch ♂	55	67		>5	4	2 Ø		malaise de cause inconnue	soif légère	amélioration ou oscillations	9	Nle	s'élève normalement	guérison ?	71	0	S sport	0
10 ROU..M ♂	52	66		3	1,5	7 D 1 Ø		0	furonculose	aggravation puis amélioration	10	10 à 2	ne s'élève pas tout à fait suffisamment	stable ou amélioration	69	0	0 R+S	0
11 CHO..B ♀	54	67		>3	1	1 Ø 1 P 1 G		0	Scif.	amélioration légère	11	basse Nle basse	s'élève insufisamment puis s'élève de façon normale mais retardée	amélioration	69	?	R+S R+S+B	0
12 DER..G ♀	68	68 à 3 mois		>2,5	2,5	1 D		0	ex ⊜	stable	12	Nle	s'élève insuffisamment puis s'élève assez	amélioration	70	?	0 +R	0
13 AN..A ♀	61	69		>3	3	4 D légers 2 D 1 G		0	ex ⊜	stable ou amélioration	13	Nle	s'élève normalement	plutot amélioration	72	0	0 +R	0
14 ZEM..A ♂	55	69		1 9/12	0	2 P		0	polyvrie polydipsie	aggravation	14	Nle	chute sous stimulation		70	?	?	0
15 PRI..C ♂	64	71		1	0	1 D 1 Ø			polyvrie amaig.	amélioration?	15	Nulle	reste très basse (5)		72	0	1 10 jours0	0
16 BRA...D ♀	51	64	69	4 3/12	4 3/12	1 D 1 Ø		prise de poids	ex ⊜	aggravation	16	très basse	chutte sous stimulation	aggravation	70	0	R, R+B	25 NL
16bis BAU..D ♀	57	68	71	3 ½	0	1 ◎	+3 σ	gros appétit	polyvrie	aggravation	16bis	basse	s'élève peu puis pas du tout sous stimulation	aggravation	72	?	+R	?
17 Le ME..M ♀	50	64	67	2 ½	0	RAS		0	soif vaginite	aggravation	17	basse	s'effondre		68	0	R+S+B	36I0 + 20PZ
18 de RI...E ♀	52	63	67	3 ½	0	1 Ø 2 P		0	bronchite vulvite amaig.	aggravation	18	?	effondrée		70	0	R+S+B	25 à 50 NL
19 GIR..F ♀	55	57	70	3	0	2 ◎ 3 P		polyphagie en 1967	soif angine polyphagie polyvrie	aggravation	19	Nle mais basse par rapport à la très forte glycémie			71	0	0	3810 + 10PZ
20 BOU..S ♂	55	64	66	2 ½	1 ½	1 D 1 Ø 2 ◎		0	ex ⊜	aggravation	20	Nulle s'élève insuffisamment			70	0	R+S+B	30 à 50 NL
21 GOU..B ♀	54	68	70	2 ¼	0	1 D 2 Ø 6◎ 1 P	+3 σ	0	Amaig. polyvrie soif	aggravation	21	Nle ne s'élève presque pas			71	0 toujours obèse	R+S+B	410+50PZ
22 GEL..D ♀	56	65	67	2	0	1 o 1 P	+3 σ	0	Asthenie soif polyvrie	aggravation	22	basse	s'effondre		70	0 petite taille (-26)	IR	1310 + 18PZ
23 LEA..Iph ♂	57	69	71	1 ½	0	1◎		0	soif énurésie	aggravation	23	nulle élévation fugace et insuffisante puis d'effondre		aggravation	72	?	R+S	?
24 NEU..Ph ♂	55	67	68	1 8/12	0	2◎		0	soif	aggravation	24	basse puis nulle s'éléve insuffisamment puis s'effondre		aggravation	71	0	R+B	4610 + 30PZ

Tableau récapitulatif des 24 sujets ayant eu des dosages de l'Insulinémie.

D : diabète insuline dépendant
D : diabète non insuline dépendant
D léger : diabète léger
P : gros poids de naissance dans la famille
O : obésité
G : glycosurie inexplorée

Nle : normale Nx : normaux
R : Regime
s : sulfamides
B : bigvamides
ex ⊜ : examen systématique

insulines : IO insuline ordinaire
P2 insuline protamine zinc
NL insuline Novo lente

IV - ANALYSE DES OBSERVATIONS ET COMMENTAIRES

1 - FREQUENCE

Nous avons vu que le diabète léger représente chez l'enfant 62 cas pour 1061 cas soit 6% des formes de début du diabète juvénile (cf. résultats globaux).

Il est un peu plus fréquent chez la fille que chez le garçon. (cf. diagramme (4)) et plus fréquent à mesure que l'âge avance (diagrammes 1 et 2).

2 - DUREE

Elle est très variable.

Plus les cas sont latents cliniquement, plus la durée d'évolution sans insuline risque de durer.

Plus ils ont déjà duré longtemps, plus ils ont des chances de rester encore longtemps légers (cf. diagramme 5).

3 - L'HEREDITE

L'hérédité a été recherchée par l'interrogatoire chez tous nos malades (sauf 2).

Un arbre généalogique a été fait, de façon systématique, chez pratiquement tous les diabétiques (ce sont ces mêmes arbres généalogiques qui ont été utilisés dans la thèse de LEDOUX (I09), ils sont poussés jusqu'au 4è ou 6è degré de parenté souvent, le plus souvent jusqu'au 3è degré). Des interrogatoires répétés à chaque consultation et le plus poussés possibles ont servi à établir ces arbres généalogiques.

Sur les 62 cas (ou plus exactement 60, car 2 ont des antécédents inconnus) il y a :

6 n'ont aucun antécédent = 10 % seulement.

25 ont des antécédents de diabètes insulinodépendant = 41 %

27 ont des antécédents de diabètes non-insulinodépendants = 45 %

17 ont des antécédents d'obésité : 28 %

42 ont des antécédents de "Diabète" (insulino-dépendants ou non)= 70 %

18 ont des antécédents de gros poids de naissance dans la famille= 30 %

48 ont des antécédents soit de diabète, soit de gros poids de naissance=80%.

Ceci montre que la majorité des diabètes légers sont de familles diabétiques.

Les antécédents de diabète (insulinodépendant ou non) y apparaissent beaucoup plus fréquents que dans la statistique globale de LEDOUX donnée dans sa récente thèse, qui porte sur des enfants diabétiques insulinodépendants de forme classique (109).

En effet, LEDOUX ne retrouve que :

19,4 % d'antécédents de diabète insulinodépendant

25,3% de diabètes non insulinodépendants

41 % de "diabète".

Cela tient sans doute, au moins en partie, au fait que l'on recherche systématiquement fréquemment le diabète chez les sujets de famille diabétique, et qu'ainsi on le dépiste à un stade plus précoce. Certains pensent que le diabète léger serait trouvé très souvent avant le diabète grave s'il était plus souvent recherché (ETZWILER (62), DARNAUD (42)). Mais cela tient peut-être aussi à ce que ce type léger de diabète est plus fréquent dans les familles à antécédents chargés.

Il est difficile de trancher.

Cas familiaux

Il est incontestable qu'il existe des familles de diabètes légers? C'est dans ces familles, d'ailleurs, qu'on trouve le plus de diabètes légers à très longue durée, et souvent totalement latents, même sans traitement.

Nous citerons 3 exemples :

1.- Famille AN...

Elle comprend :

1.- AN... J. (N° 1) fille dont le diabète a débuté à 4 ans, latent depuis plus de 22 ans, et où l'insuline est abaissée.

2.- AN... B. (n° 25), homme, son frère, dont le diabète a débuté à 12 ans et est latent depuis plus de 26 ans. Il n'a pas eu de dosage d'insuline.

Il n'a aucun traitement.

3.- AN... A. (n° 13), fille de AN... B., dont le diabète a débuté à 8 ans et est latent depuis plus de 3 ans.

4.- Le père de B. et J., né en 1909, a un diabète léger connu depuis l'âge de 36 ans. Ce diabète persiste depuis 1945 avec des glycémies, régulièrement tous

les ans, autour de 1,30 à jeun, sans aucun traitement, sans aucune complication non plus.

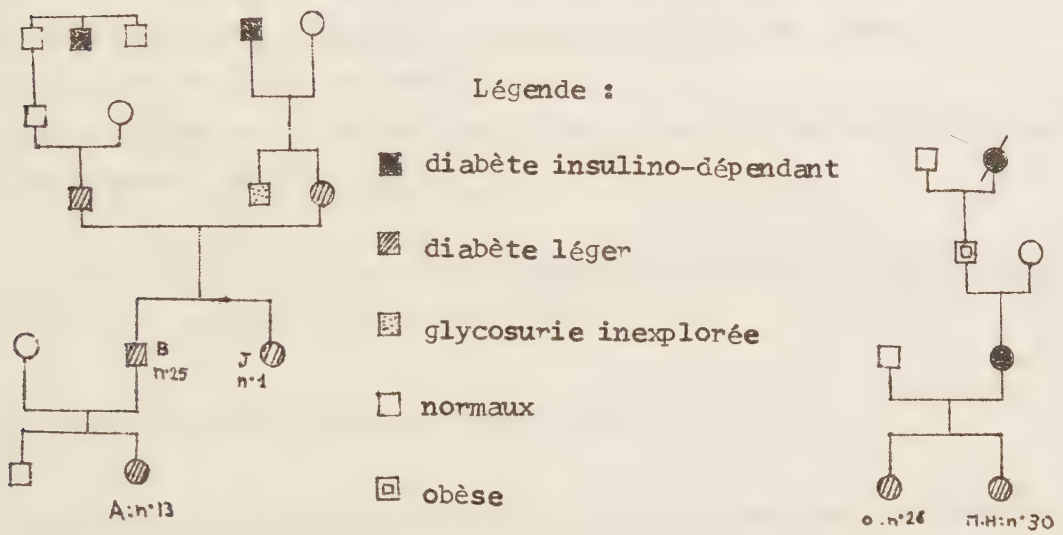
5.- La mère de B. et J. a aussi un léger diabète avec des glycémies à jeun allant de 1 g à 1,48g, très variables entre I958 et I963.

Elle n'a, elle non plus, aucun traitement ni aucune complication.

6.- Le frère de cette dame a une glycosurie, sans qu'on connaisse sa glycémie.

7.- Leur père, né en I884, a un diabète insulinodépendant (c'est le grand-père maternel de B. et J.).

8.- L'arrière grand-oncle de B. et J. a aussi un diabète insulinodépendant.



Famille AN...

Famille COR...

Figure 7 :

Arbres généalogiques de Familles A. et COR.

Nous exposerons seulement un deuxième exemple :

2.- Famille COR...

Elle comprend :

1.- COR... O. (n° 26), femme dont le diabète, découvert à l'âge de 12 ans,

à cause d'une soif, évolue depuis 19 ans, sans aucun signe clinique. Elle a seulement quelques lésions vasculaires constatées en biomicroscopie conjonctivale, parfois quelques vertiges ou céphalées.

(Les vertiges ne sont pas forcément à rattacher au diabète).

Elle a accouché à terme, en I968, d'un enfant de 4 kg.

Elle est sans aucun traitement, même pendant sa grossesse, sauf peut-être un léger régime. Sa glycémie est le plus souvent autour de 1,20 ou 1,30 avec des exceptions à 1,60 (ou même à 1,80 une fois au cours de sa grossesse).

2.- COR... M.H. (n° 30), femme dont le diabète a été découvert systématiquement à l'âge de 12 ans. A l'âge de 10 ans, elle était obèse.

Ce diabète est resté totalement asymptomatique pendant 8 ans avec des glycémies allant de 0,8 à 1,8 grammes à jeun. Puis la glycémie s'élève à plus de 2 g malgré les comprimés pendant 1 an, sans acétone (jusqu'à ce qu'on soit obligé de la mettre à l'insuline devant l'apparition de crampes, de vomissements, d'hyperpnée et d'acétone en I966).

Seule petite complication jusqu'alors : une altération minime des veinules en biomicroscopie conjonctivale.

3.- La mère de ces deux jeunes filles était diabétique depuis l'âge de 12 ans mais ne recevait pas d'insuline.

4.- Le grand-père paternel était obèse.

5.- L'arrière grand-mère maternelle était diabétique, non insulinodépendante.

3.- Famille HYM... ou l'enfant, la mère et la grand-mère maternelle ont un diabète léger.

Cet enfant est obèse mais ni sa mère ni sa grand-mère ne le sont; par contre il y a 2 obèses dans la famille paternelle.

4 - ANTECEDENTS PERSONNELS DU MALADE AVANT LE DIABETE

1.- Obésité (6 cas).

Elle est donc rare : 6 cas sur 64.

Dans les 3 cas où l'insuline a été dosée, l'insuline plasmatique était soit un peu diminuée pour la première (n° 21) un an et demi avant qu'il soit nécessaire de la mettre à l'insuline, soit effondrée (n° 22) juste avant d'être mise à l'insuline. Soit nulle à jeun mais s'élevant bien (4 bis).

Chez une seule de ces 4 filles,+1 garçon de 7 à 14 ans , on a observé un gros appétit au début du diabète léger (n° 16 bis). Chez les autres, il n'y avait aucun signe (autre que l'obésité) qui pouvait évoquer un hyperinsulinisme au début : ni faim, ni malaise, ni boulimie, avant l'apparition du diabète.

Ces 6 sujets ont eu un diabète léger typique dont la carence en insuline est démontrée pour 2 cas. Ce diabète est survenu sans qu'on puisse prouver que l'obésité y est associée autrement que par une pure coïncidence.

Pourtant la fréquence de l'obésité dans ces 64 cas de diabète léger est de 6 pour 64 enfants, soit 10%. Elle est plus grande que celle d'une population normale d'enfants où il y a normalement 5 sujets pour 100 dont le poids dépasse + 2 (ce qui correspond au 95è percentile). Nous pensons donc que l'obésité favoriserait peut-être ce type de diabète. Les diabètes survenant sur une obésité ne se sont pas montrésmoins graves que les autres, et leur carence en insuline était profonde sauf pour un cas (4 bis) ou l'insulinémie est presque normale.

2.- Autres antécédents

Douleur abdominale :

1 cas, le n° 61, avait des douleurs abdominales au moment de l'apparition de son diabète.

Oreillons :

Dans 1 cas, 1 an après les oreillons, le début du diabète léger apparaît (n° 9).

Angine ou autre maladie infectieuse :

Le diabète léger du n° 19 (GIR. F.) est apparu juste après une angine ; celui du n° 61 après une coqueluche.

Hépatite virale :

Le diabète n° 22 (GEL. D.) est apparu après une hépatite virale.

Le diabète du n° 6 (GUV. M.T.) jusque là simplement dépisté sur une glycosurie a eu des glycémies à plus de 2 g après une hépatite virale.

D'une façon générale, les grippes et les maladies infectieuses aggravent ce diabète léger, au moins momentanément, ou le révèlent.

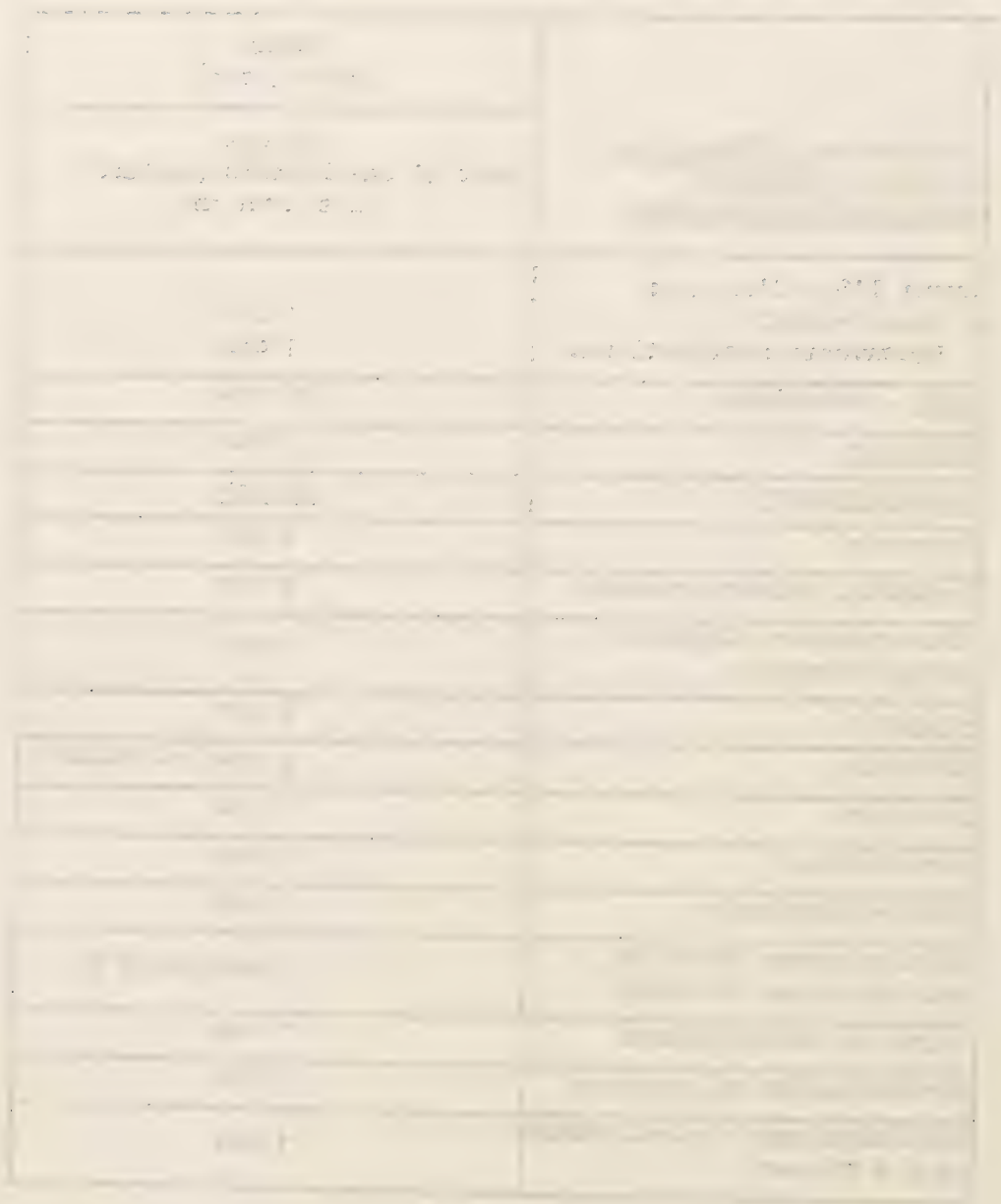
Les grossesses aussi :

Dans nos cas (de 0 à 15 ans), aucun diabète n'a évidemment commencé à cause d'une grossesse, mais les diabètes légers évoluant depuis longtemps se sont généralement un peu aggravés pendant les grossesse : (AN. A. n° 1) a un dosage d'insuline plasmatique plus bas lors de sa 2è grossesse.

5 - SIGNES DE DEBUT QUI AMENENT A DECOUVRIR LE DIABETE

	TOTAL (sur 62 cas)
Découverte systématique Diabète absolument asymptomatique au début	26 cas dont 23 cas latents pendant plus d'un an
Avant l'âge d'un an : - Déshydratation - Découverte systématique:	 1 cas 1 cas
Soif - Polydipsie	30 cas
Polyurie	6 cas
Amaigrissement	14 cas
Anorexie	2 cas
Vaginite, vulvite, cystite	2 cas
Cicatrisation difficile après chirurgie	1 cas
Asthénie	6 cas
Enurésie	2 cas (au moins)
Bronchite	1 cas
Furonculose	1 cas
Faim - Polyphagie	3 cas
Malaise (avec chute de vélo de cause inconnue)	1 cas (ou 2 ?)
Prise de poids récente	1 cas
Circonstances mal connues	4 cas
Ralentissement de croissance de 6 à 10 ans	1 cas

Tableau 8



(1) - Dans 2 cas (n° 19 et 46) la faim apparaît au début du diabète et disparaît, ou diminue ensuite, faisant place à une anorexie. Dans 5 autres cas, la faim manquait au début, et n'est apparue que juste avant l'aggravation, nécessitant la mise à l'insuline.

Au total : 8 cas/64 ont eu faim à un moment de l'évolution de leur diabète.

1°) On voit facilement la grande fréquence des cas dépistés systématiquement spécialement chez ceux qui n'ont toujours pas été mis à l'insuline et qui ont la durée la plus grande de diabète léger.

2°) Parmi les 37 cas avec signes cliniques au début, les signes les plus fréquents sont, de beaucoup, la soif.

Ensuite viennent : la polyurie, l'amaigrissement, l'asthénie. Puis l'anorexie, les infections (vulvite, vaginite, cystite, bronchite, furoncles, cicatrisation difficiled après intervention chirurgicale), l'énurésie.

La faim et la polyphagie sont assez rares au début mais surviennent assez souvent ensuite, juste avant l'installation du diabète grave.

Un seul cas a eu des malaises, faisant nettement penser à des hypoglycémies, mais son insuline n'a pas été dosée à cette époque.

Un autre a eu une prise de poids juste avant l'apparition du diabète.

Chez l'enfant de moins d'un an (2 cas), la découverte a été fortuite dans un cas. Dans l'autre cas : COU... S., n° 3, le diabète a provoqué une déshydratation et l'insuline a été administrée 2 mois (bien qu'il n'y ait pas eu de cétose, même pendant la déshydratation). On peut dire que cette déshydratation est l'équivalent de la soif qui survient chez l'enfant moins jeune.

Le plus souvent les signes cliniques (soif, asthénie) quand ils existent, au début, s'atténuent vite ou disparaissent ultérieurement avec le simple régime ou un traitement oral, ou aucun traitement. Ces formes ressemblent un peu à des rémissions.

6 - EVOLUTION CLINIQUE

Certains parmi les diabètes légers doivent être mis à l'insuline à un moment donné, d'autres, au contraire, restent suffisamment compensés sans insulinothérapie :

Sur les 62 cas : 42 ont dû être mis finalement à l'insuline après un diabète léger ayant duré de 1 à 9 ans, les 20 autres ne sont toujours pas mis à l'insuline et ont un diabète léger qui dure depuis 1 à 26 ans (4 cas depuis plus de 19 ans, 12 cas depuis plus de 5 ans).

Ces diabètes peuvent être latents cliniquement au début (26 cas) ou bien avoir des signes cliniques.

Ce sont ceux dont la durée du diabète léger est la plus longue qui ont la plus grande fréquence et la plus grande durée de latence clinique complète et qui ont le plus de chance de ne jamais se décompenser au point de nécessiter l'insulinothérapie.

Parmi les 20 cas toujours pas mis à l'insuline, 15 cas ont eu une période de latence clinique de plus de 2 ans, 9 cas sont totalement latents depuis le début de leur évolution jusqu'à maintenant.

Parmi les 42 cas qui ont dû finalement être mis à l'insuline, 11 seulement ont eu une période de latence clinique complète.

La période de signes cliniques suit le plus souvent celle de latence complète et annonce la décompensation qui se fait alors en 1 à 4 ans.

Certains cas cependant peuvent être latents cliniquement pendant très longtemps puis devenir brusquement décompensés, nécessitant l'insulinothérapie (par exemple COR. A.N. n° 30)

Mais le plus souvent le diabète évolue en 3 phases;

1°) Diabète latent : découverte d'examen systématique, le plus souvent, en raison d'antécédents familiaux.

2°) Diabète léger mais avec signes cliniques dont les principaux sont la soif et la polyurie (l'amaigrissement et une certaine asthénie sont fréquents aussi). Sans cétose.

Cette phase est en général assez courte et précède presque toujours :

3°) La phase de diabète insulinodépendant dans sa forme classique acido-cétosique.

Ces trois phases peuvent se succéder chez le même malade et correspondent (nous le verrons) à une aggravatipn de la carence en insuline.

La première phase peut durer très longtemps sans s'aggraver.

On peut même se demander si le diabète ne guérit pas complètement dans des cas comme : COU. J.Ch(n° 9) où l'insuline se normalise ainsi que la glycémie sous H.G.P. (mais peut-être s'agit-il seulement de fluctuations dans ce diabète ?) ou chez HYM. D. (n° 4 bis).

Les deux premières phases sont certainement, au contraire, très courtes dans le diabète juvénile classique.

Il faudrait savoir si le diabète n'est pas,plus souvent qu'on ne le croit, précédé d'un diabète latent. Contre cette hypothèse on note qu'il est assez fréquen qu'une recherche de sucre dans les urines ou même une glycémie systématique soit normale avant le début d'un diabète classique.

Les signes cliniques qui apparaissent en cours d'évolution et annoncent l'aggravation sont :

1°) Une certaine asthénie, amaigrissement et une anorexie qui, même sous régim sont de mauvais pronostic. On peut même dire que les seuls qui maigrissent bien sous régime sont ceux dont le diabète s'aggrave. Exemple : MEU. Ph , dont la différence était de + 1,5σ entre le poids et la taille avant le diabète et qui aboutit à - 1σ1 un an et demi plus tard, juste avant d'être mis à l'insuline.

Par contre, une prise de poids va avec une amélioration ou une stabilisation (cas n° 7 et 9).

2°) L'apparition ou la réapparition de la soif et de la polyurie est le signe le plus précoce.

3°) Les crampes sont très caractéristiques d'une carence profonde en insuline. C'est un signe très fidèle (cas n° 17-20).

4°) Les règles s'arrêtent souvent (Cas n° 17-18-19).

5°) Souvent aussi une vaginite ou une cystite apparaît ou récidive (cas n° 17-18).

6°) L'apparition d'acétone dans les urines, à elle seule, est une indication de l'insulinothérapie (cas n° 21 par exemple).

7°) Les altérations vasculaires en biomicroscopie conjonctivale sont un signe d'aggravation plus discutable, en tout cas plus précoce; elles apparaissent soit, dans 2 cas, peu avant la mise à l'insuline (n° 17 et 20), soit, dans deux autres cas, de façon tout à fait isolée (n° 25 et 30), alors que tout le reste va très bien par ailleurs (sous biguanides ou sulfamides).

7 - SIGNES BIOLOGIQUES

Tous ceux qui ont été dépistés systématiquement l'ont été par la présence de glucose dans les urines.

Puis une glycémie à jeun autour de 1,30 ou 1,60, ou même 2 g, et une HGP anormale selon les critères déjà décrits. (voir le chapitre Méthode).

Ces diabètes légers ont ensuite une glycémie à jeun le plus souvent autour de 1,30 g, mais qui va de 0,8 g à 2,2 g.

Ils ont tous eu, au moins une fois, une glycémie à jeun augmentée, c'est-à-dire à plus de 1,20 g.

Chaque sujet a au moins une HGP dont plusieurs points étaient anormaux. Certains ont des HGP normales alternant avec d'autres franchement diabétiques (n° 2, 3, 5...).

La glycosurie est variable.

Certains sujets sont sans glycosurie très longtemps (cas n° 3,5,9,12,16).

Souvent, la glycosurie et la glycémie sont plus élevées au début et diminuent ensuite (n° 4 et 15) ou évoluent par poussées (n° 6 et 15).

Ces sujets n'ont pas d'acidocétose ni d'acétone dans les urines. Cependant, dans 5 cas il y a eu, transitoirement, de l'acétone au début (n° 13, 15, 21, 23, 24)

Cette poussée de cétose a vite disparu, dans tous les cas, avec le seul régime. C'est parce qu'elle a très peu duré que nous avons quand même classé ces diabètes comme des diabètes légers. On peut aussi peut-être à la limite, assimiler ces cas à des rémissions.

Parmi ces 5 cas avec cétose au début, les n° 21, 23 et 24 ont finalement été mis à l'insuline.

Le n° 13 avait une trace d'acétone. Cette malade a été dépistée systématiquement en raison de nombreux diabètes légers familiaux (famille AN...). Ses glycémies sont peu élevées (1,25). Son état général est parfait. Il est probable que son diabète, léger, va durer très longtemps sans nécessiter d'insuline.

Le n° 15 PRI... C. a reçupendant 12 jours 4 à 5 unités d'insuline puis sa cétose a disparu totalement pendant plus d'un an. Cette forme est très proche d'une rémission.

Tous ces signes biologiques prouvent que, chez tous ces sujets :

- il s'agit bien d'un diabète sucré de l'enfant,
- et que, pourtant, ces malades vont bien, sans insuline, pendant au moins un an.

Ce ne sont pas forcément ceux qui avaient la glycosurie la plus forte qui ont été mis le plus tôt à l'insuline.

AN... J., (n° 1) par exemple, avait une glycosurie importante et son diabète reste léger depuis plus de 21 ans. FER... E. aussi va parfaitement bien depuis 12 ans malgré de fortes glycémies et glycosuries.

Ceux qui ont été finalement mis à l'insuline avaient une glycémie plus importante en moyenne que les autres. Mais ceci ne semble pas valable pour prévoir l'évolution de chaque cas particulier.

8 - RESULTATS DE DOSAGES DE L'INSULINE PLASMATIQUE CHEZ LES 26 SUJETS (voir le tableau récapitulatif).

Il y a 53 épreuves d'HGP orale avec dosage de la glycémie et de l'insulinémie plus deux épreuves au tolbutamide dont une avec dosage d'insulinémie;plus 3 dosages de l'insulinémie de base seule ;soit 56 épreuves avec dosage d'insulinémie.

A - Insuline de base

Elle est diminuée franchement en valeur absolue, c'est-à-dire : 5 µU chez 16 sujets sur 24 au moins à un moment de l'évolution (chez 11 sujets dès le premier dpsage).

Dans les autres cas, elle est diminuée en valeur relative par rapport à la glycémie chez 8 autres sujets :

n° 4 : 11 µU/ml pour 2,36 g de glycémie
n° 9 : 9 µU/ml pour 1,70
n°12 : 7 µU/ml pour 1,21
n°13 : 10 µU/ml pour 1,31
n°14 : 15 µU/ml pour 2,31
n°17 : 8 µU/ml pour 2,02
n°19 : 17 µU/ml pour 5,40.
n° 16bis : 5 µU/ml pour 1,14 et 2,96 g de glycémie.

Donc, chez 24 sujets sur 26, l'insulinémie de base est diminuée franchement.

Chez les 2 sujets qui restent :

1°) N° 18 : l'insuline de base est inconnue, elle doit être basse si on en croit les valeurs obtenues sous stimulation à 60 et 120' : 0 et 3 µU malgré de très fortes glycémies (3,80 g) (2,36 g à jeun).

2°) GOU... B. (n° 21) a une insulinémie de base à 23 µU pour une glycémie à 0,85 g, ce qui est à + 1,5 de la moyenne des témoins normaux (9 µU)

Sa courbe d'insulinémie paraît normale mais, en fait, elle est insuffisante par rapport à la glycémie. En particulier elle redescend trop tôt, alors que la glycémie continue à monter.

Elle a donc une carence en insuline sous stimulation.

B - Epreuves de stimulation par l'hyperglycémie provoquée par voie orale :

On y distingue 5 types de réponse :

1.- Une absence de réponse pancréatique : avec une insuline effondrée :
n° 18 - n° 22
n° 24 (1è et 2è épreuve)
n° 23 (2è épreuve)

2.- Un effondrement de la sécrétion d'insuline malgré des glycémies qui augmentent :
n° 17, n° 22, n° 16 (3è épreuve) n° 14.

Ce type de réponse s'observe, surtout, juste avant la mise à l'insuline, mais parfois aussi (n° 4) de façon isolée.

3.- Une augmentation trop fugace suivie d'une baisse rapide ou d'un effondrement alors que la glycémie reste élevée.
n° 21, n° 11 (2è épreuve), n° 15 (1è épreuve).

4.- Une augmentation insuffisante
Ceci est la réponse la plus fréquente, surtout si l'on part d'une insulinémie basse ou nulle : n° 20, n° 2, n° 3, n° 8, n° 10, n° 11 (1è épreuve) n° 15 n° 16 bis.
n° 12, n° 13 (augmentation insuffisante en valeur relative).
n° 23 (3è épreuve)
n° 16 (1è et 2è épreuves)
n° 19, n° 24 (1è épreuve).

5.- Une réponse insulinique normale, se faisant rapidement chez 3 sujets :

ANE... A. (n° 13) (fille de n° 25 et nièce de n° 1).
HYM... D. (n° 4 bis)
COU... J.CH. (n° 9).

N° 4 bis et n° 9 ont parfois une insulinémie basse à jeun en valeur absolue ou par rapport à la glycémie, mais l'insulinémie s'élève très bien sous stimulation : doit donc dire que leur sécrétion d'insuline est normale.

6.- Une élévation de l'insulinémie normale mais retardée.

n° 5 : ZEG... J.M. : a une insulinémie provoquée tantôt normale, tantôt plutôt basse mais toujours retardée, alors que les glycémies lors des hyperglycémies provoquées sont presque toutes normales.

C'est un diabète particulièrement latent depuis plus de 7 ans.

n° 1 : ANE... J., a une réponse insulinique tantôt franchement normale, tantôt normale mais retardée avec un maximum à 120'. Les glycémies sont franchement anormales, ce diabète, tout à fait latent, dure depuis 22 ans.

n° 11 CHO... B., a une réponse insulinique, tantôt insuffisante et retardée par rapport à la glycémie, tantôt normale mais retardée, son diabète est latent depuis plus de 2 ans, peut-être 5.

7.- Une libération d'insuline élevée et retardée chez une seule enfant :
n° 7 WEI... M. (cette jeune fille est de famille d'obèses).

Donc tous les sujets sont soit normo, soit hypoinsuliniques . Un seul a nettement un hyperinsulinisme retardé comme on le voit dans les diabètes de l'adulte. 3 cas sont difficilement classables. (n°5 - 1 - 11).

Correspondent-ils à des diabètes pancréatiques très frustes ? Ou bien à des diabètes type adulte, frustes aussi ?

C - Il y a 2 tests au Tolbutamide

Le test au tolbutamide fait chez le n° 12 montre une réponse très bonne de la glycémie : qui baisse de 66% dès la 30è minute : 150 à 0', 50 à 30'. L'insuline augmente bien aussi et passe de 5 à 19 µU à la 60è minute.

Ce test avait été fait au début du diabète léger alors que l'insulinémie sous HGP était encore normale.

Le deuxième test au tolbutamide (fait à l'Hôtel-Dieu) en 1964 (cas n° 5) était au contraire du type insensible, mais partait d'une glycémie déjà basse : 0,86. (Il n'a pas été couplé avec un dosage d'insulinémie).

D - Evolution de l'insulinémie

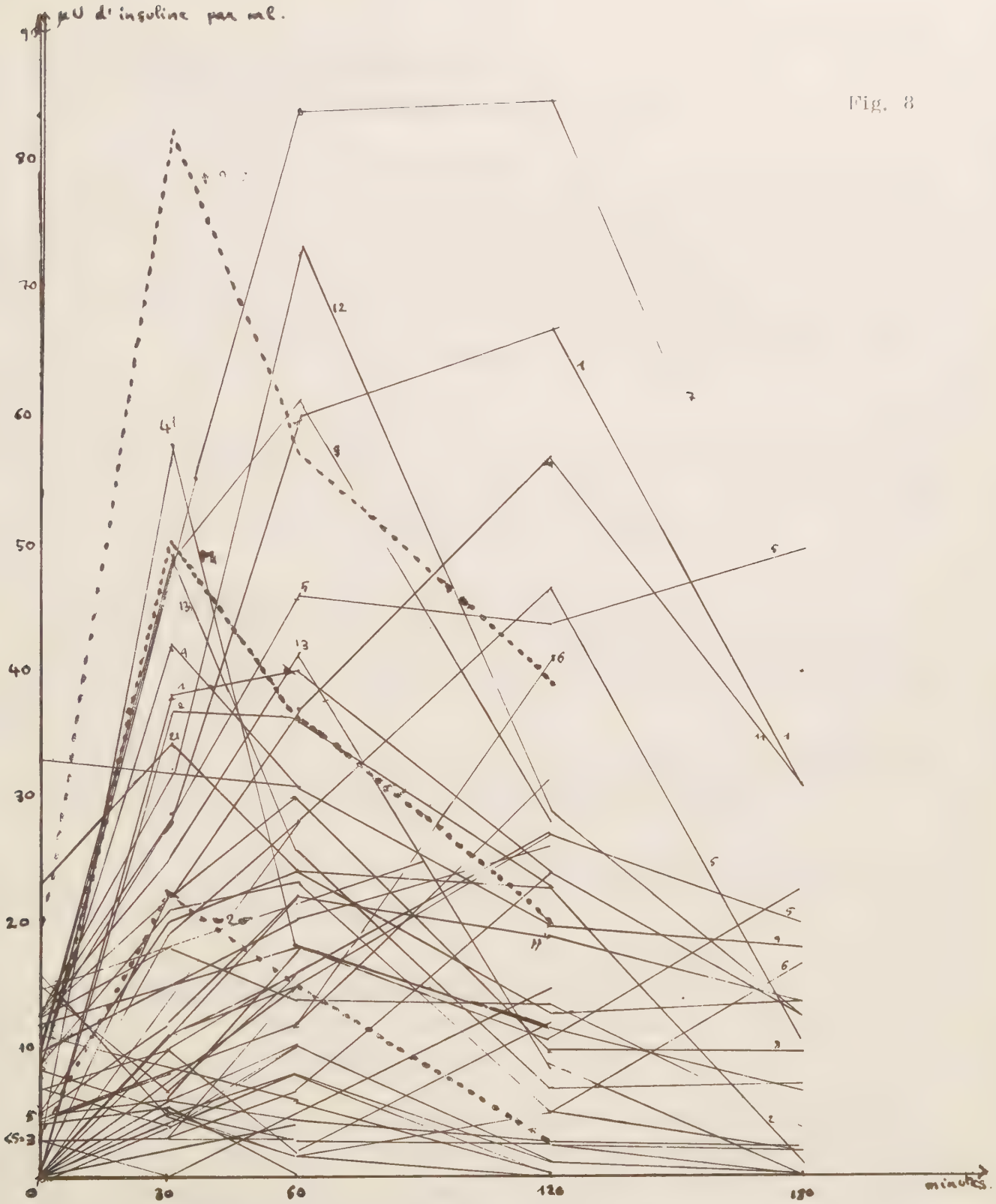
On voit d'autre part que l'évolution est variable et peu prévisible.

Dans les 14 cas où l'insuline a été dosée plusieurs fois :

- 4 cas évoluent vers l'aggravation de la carence en insuline : n° 16-16bis 23 - 24.
- 7 cas évoluent vers une amélioration, minime : n° 1 - 10
  nette : n° 2- 9-11-12-13.
- 2 cas sont stables (n° 3 Et 4) un autre montre des oscillations (n° 5) (n° 3 semble montrer une nette amélioration de la sécrétion d'insuline, en fait ceci est dû à des méthodes différentes pour doser l'insulinémie à l'Hôpital (à Hérold et à Lyon).

Le tableau récapitulatif des 26 cas et le diagramme des valeurs de l'insulinémie au cours des hyperglycémies provoquées montrent bien la diversité dans la sécrétion d'insuline et que tous les intermédiaires existent depuis la grande carence en insuline, jusqu'à une insulinémie pratiquement normale sous HGP. Ce diagramme montre aussi qu'il existe un cas d'hyperinsulinisme retardé franc et d'autres courbes s'élevant à des valeurs soit normales, soit très basses, mais dont le maximum est à 120 minutes. Si l'on compare ce diagramme à celui des valeurs de l'insulinémie trouvées (182) chez des enfants diabétiques insulinodépendants, on s'aperçoit que nos courbes sont moins souvent effondrées et que les valeurs extrêmes sont beaucoup plus dispersées chez nos diabétiques que chez ceux qui sont décompensés et traités par l'insuline (voir le diagramme du chapitre "Méthodes").

Fig. 8



Courbes de l'insulinémie provoquées au cours des 51 épreuves faites à l'Hôpital Hérold chez les 26 sujets.
Les numéros indiquent le numéro du sujet lorsque l'une de ses courbes est spéciale.
Les courbes en pointillé sont celles établies chez des enfants normaux (112).

9 - ETUDE DE L'EFFICACITE DES TRAITEMENTS

En regardant le tableau récapitulatif, on constate que :

1°) Deux, parmi les cas les plus légers, coïncident avec les deux garçons qui font beaucoup de sport : MOL... A., n° 2, a une glycémie à jeun normale le plus souvent, malgré les H.G.P. très anormales, une glycosurie + en permanence. Sans autre traitement, son HGP s'est momentanément normalisée en I966 malgré une insulinémie très basse. Ce diabète léger évolue depuis plus de 17 ans.

COUR. J. Ch. (n° 9) va très bien et garde un diabète très léger et très stable depuis 4 ans.

Ses glycémies à jeun vont de 1 g à 1,7 g. La glycosurie est nulle.

Le sport est peut être responsable de ce bon état car ce sont, de tous les cas, ceux qui évoluent le plus franchement vers une amélioration.

2°) Le régime seul est légèrement efficace.

Pour LEA... J. Ph., n° 23, il a supprimé la soif et l'acétone du début; la glycosurie est devenue nulle, mais les HGP demeurent très élevées et l'insulinémie est effondrée.

Le Diabinèse, employé ensuite, semble très efficace ; il obtient même une augmentation fugace de l'insulinémie, mais l'enfant est fatigué.

L'évolution ultérieure se fait vers la carence complète en insuline et la nécessité de l'insulinothérapie.

3°) Les sulfamides et les Biguanides, employés à la phase où le diabète est très léger, ne semblent pas tellement plus efficaces que l'abstention thérapeutique, ou un léger régime, ou le sport.

Par contre, employés à la phase d'aggravation avec signes cliniques et glycosurie qui augmentent, ils produisent parfois une amélioration des glycémies et même de l'insulino-sécrétion. Cependant leur emploi est discutable, compte tenu des éventuelles complications ultérieures qu'ils sont accusés de favoriser.

Chez le n° 11, CHO... B., après 8 mois de régime + Sulfamide + Biguanide, l'HGP est un peu moins élevée (mais toujours franchement diabétique), l'insuline moins basse et un peu mieux stimulable (à la limite de la normale, alors qu'elle était franchement basse avant).

Le n° 23, sous diabinèse, on l'a vu, a eu une amélioration fugace de sa carence en insuline mais cela n'a pas empêché l'évolution vers la carence complète.

De telles améliorations surviennent aussi sans traitement, par exemple chez COU... S., n° 3, où l'HGP, puis l'insulinémie, sont redevenues pratiquement normales.

On constate, d'autre part, que les sulfamides et les biguanides arrivent souvent à faire diminuer la soif et la glycosurie.

Cet effet peut durer quelques mois à plus d'un an.

Dans le cas n° 45, les biguanides ont été efficaces un an et demi, alors que les sulfamides étaient devenus inefficaces.

Dans d'autres cas (42, 52, 60) l'effet a duré près d'un an. Ce sont surtout les biguanides qui arrivent à faire diminuer la glycémie et la glycosurie, et les sulfamides, la soif et la polyurie (l'effet du diabinèse est bien connu, mais le Glucidoral est efficace aussi (cas n°31).

CONCLUSION PRATIQUE

1°)Les traitements oraux sont efficaces, au moins momentanément, sur la glycosurie, la soif, Ils sont donc utiles au stade patent. Ils semblent quelquefois donner des améliorations de la glycémie, des HGP et de l'insulinémie. Ces améliorations peuvent aussi être spontanées. Aussi il est difficile de savoir si elles sont dues aux médications.

Tout ce qu'on peut dire, c'est que ces médicaments ne semblent pas, en tout cas, accélérer l'évolution vers le diabète acidocétosique. Ils ont l'avantage psychologique de remettre l'insuline à plus tard, quand l'enfant ira mal: Les parents pourront alors constater une amélioration nette et rapide sous insuline, car celle-ci sera devenue vraiment nécessaire.

L'insulinothérapie sera alors mieux acceptée et plus soigneusement contrôlée (COIGNET et MAESTRAGGI 32).

Ils ont l'inconvénient de retarder l'insulinothérapie jusqu'à l'apparition de cétose ou de signes cliniques d'aggravation (crampes, asthénie...).

Nous essaierons de voir si ce retard rend le diabète ultérieur plus grave ou plus compliqué (voir chapitres suivants).

Il est bien entendu qu'une fois la cétose apparue, aucun retard supplémentaire à l'insulinothérapie n'est tolérable.

2°) Les diabètes légers de l'enfant au stade latent cliniquement sont moins urgents à dépister.

Les médications sont inutiles puisqu'il n'est pas du tout prouvé qu'elles ont un effet sur l'évolution du diabète, et que l'enfant n'a pas soif.

De plus, nous verrons que les complications dégénératives sont absentes tant que le diabète reste très léger.

Le meilleur traitement à proposer est donc une bonne hygiène de vie et du sport.

Ce "traitement" devrait être systématique pour tout enfant (diabétique ou non). Le dépistage ne semble donc utile que pour la recherche médicale, tant que ce problème reste mal connu.

10 - ETUDE DES COMPLICATIONS A DISTANCE

Il est intéressant de savoir si le fait d'avoir laissé évoluer sans insuline ces diabètes légers mais insulinoprives les expose à plus de complications dégénératives.

Parmi nos sujets 44 ont eu un bilan récent des complications comprenant au moins : recherche des réflexes ostéo-tendineux, prise de la tension artérielle, urée, albuminurie, fond d'oeil.

Le bilan n'a pas été poussé jusqu'à la fluoroscopie rétinienne.

Nous avons constaté que 6 sujets avaient des complications dégénératives imputables au diabète : (1)

n°	diabétique depuis	Mis à l'insuline depuis	Complication trouvée
41	42 ans	39 ans	Rétinite proliférante
44	20	18	Exsudats
49	17	15	Exsudats, hémorragies
59	17	16	Exsudats, urée un peu élevée
62	44	40	Exsudats
38	9	6	Opacité sous-capsulaire du cristallin (3 ans de diabète léger).

Tableau 9 - Etude des cas compliqués d'après la durée de leur diabète léger et insulino-dépendant.

Sur ces 6 cas compliqués, 5 sont traités par l'insuline depuis plus de 15 ans; 1 seul depuis 6 ans seulement après un diabète léger de 3 ans.

(1) n° 36 a une névrite optique rétro-bulbaire d'allure plutôt congénitale.

Donc, sur 44 cas :

10 cas sont diabétiques depuis plus de 16 ans

Parmi eux :

1°) 6 ont été mis à l'insuline depuis plus de 15 ans.
sur ces 6 cas, 5 ont des complications.

2°) 4 cas sont toujours sans insuline :

n° 25 : AN... B. diabétique léger depuis 26 ans
n° 26 : COR...O. " 17 ans
n° 1 : AN... J. " 22 ans
n° 2 : MOL...A. " 19 ans.

Aucun de ces 4 cas n'a actuellement de complications connues.

Le n° 25 n'a pas de fond d'oeil récent mais ne se plaint d'aucun trouble de la Vue. Le fond d'oeil du n° 26 date de I969 soit après 14 ans d'évolution.

Parmi les diabètes plus récents :

Un seul a une complication (opacités sous-capsulaires du cristallin); il s'agit d'un sujet (n° 38) qui a eu 3 ans de diabète léger suivis de 6 ans de diabète insulinodépendant.

On peut considérer que c'est le diabète insulinodépendant qui lui a donné cette complication.

Le tableau suivant résume la répartition des cas compliqués selon la durée et la forme clinique du diabète.

On y constate que pour la même durée du diabète, les diabètes frustes ou légers ne se compliquent pas, tandis que les diabètes qu'il a fallu traiter par l'insuline se compliquent, proportionnellement à la durée de ce diabète grave, quelle qu'ait été la durée du diabète léger préalable.

	Nbre de cas	Nbre de cas compliqués		Nbre de cas	Nbre de cas compliqués
Diabète insulinodépendant depuis plus de 15 ans	6	5	Diabète léger pendant plus de 15 ans	4 3 certains	0
Diabète insulinodépendant depuis 10 à 15ans	3	0	Diabète léger pendant 10 à 15 ans	2 1 certain	0
Diabète insulinodépendant depuis 5 à 10ans	9	1	Diabète léger pendant 5 à 10 ans	7	0
Diabète insulinodépendant depuis 3 à 5 ans	8	0	Diabète léger pendant 3à5ans et diabète grave court	3	0
Diabètes plus récents	4	0	Diabètes légers plus récents	4	0

ableau 10 - Répartition des complications en fonction de la durée et de la nature du diabète.

On est tenté de conclure que le diabète léger, non traité par l'insuline, donne, en lui-même, peu ou pas de complications dégénératives tant qu'il reste léger, et que par conséquent il est inutile de mettre àll'insuline un diabète léger tant qu'il va bien et n'a ni acétone ni aucun des troubles qui nous feraient l'éliminer du cadre des diabètes légers.

Et ceci, même si on constate une insulinopénie.

Discussion :

Avons-nous examiné assez de cas ? N'oublions pas que, pour trouver ces quelques cas, nous avons exploré plus de I000 dossiers, c'est-à-dire le tiers de tous les enfants diabétiques français (3000 en France).

Il ne faudrait pas non plus en déduire que l'insuline est cause des complications dégénératives. Au contraire, nous avons relevé parmi les I000 dossiers de diabétiques, 5 cas de sujets acidocétosiques dès le début et dont l'insulinothérapie a été à tort retardée plus d'un an. Ils semblent avoir des

complications dégénératives du diabète encore plus graves et précoces que les sujets à diabète grave traités sans retard par l'insuline.

Les deux cas de ce type,dont le diabète évolue depuis plus de 15 ans, après avoir eu 4 ans de diabète grave non traité, ont : le premier, une atrophie optique bilatérale et des micro-anévrysmes; le second, une cataracte et des hémorragies près de la macula, ce qui fait 100% de complications oculaires.

Un autre cas a une albuminurie après seulement 2 ans de diabète.

Ici, le nombre de cas est tout à fait insuffisant pour conclure. Mais une étude ultérieure est difficile à faire car les médecins, de mieux en mieux informés, mettent heureusement vite les diabètes graves à l'insuline.

Conclusion

L'absence de complication tant que ce diabète reste léger, et, au contraire, la fréquence des complications si on ne traite pas,tôt,par l'insuline un diabète décompensé acidocétosique, sont des arguments importants pour affirmer que, dans le diabète insulinoprive insulinodépendant,les complications sont proportionnelles à la mauvaise équilibration du diabète,comme certains auteurs le constataient dès I968 (127).

Etude de la fréquence des complications suivant le traitement du diabète léger :

Parmi les 14 cas de diabète léger ayant duré plus de 5 ans, 10 ont eu un bilan des complications suffisant.

- 6 ont été traités par un régime modéré ou du sport seulement
- 1 a été traité par des biguarrides plus un régime
- 2 ont été traités par des sulfamides plus un régime
- 1 par l'association de sulfamides biguarrides et régime.

Aucun de ces I0 cas n'a de complications dégénératives.

Parmi les 4 cas qui ont eu plus de 15 ans de diabète,léger, un seul a été traité 8 ans par les Biguanides (n° 26).

Les autres n'ont eu aucun traitement (n° 1 et 25) ou seulement une vie sportive (n° 2).

Aucun n'a de complication.

Donc, il ne semble pas, dans nos cas, que les médications orales entraînent plus ni moins de complications que l'abstention thérapeutique ; mais étant donné les réserves actuelles contre ces médicaments, nous préférons éviter de les prescrire.

12 - LA CROISSANCE

Les poids et les tailles des enfants à la fin de leur diabète léger ou au début du traitement insulinique sont marqués sur le diagramme de la croissance,

On voit que leur disposition est assez groupée et symétrique par rapport à la moyenne normale.

Voir les diagrammes des garçons et des filles. Figure 8.

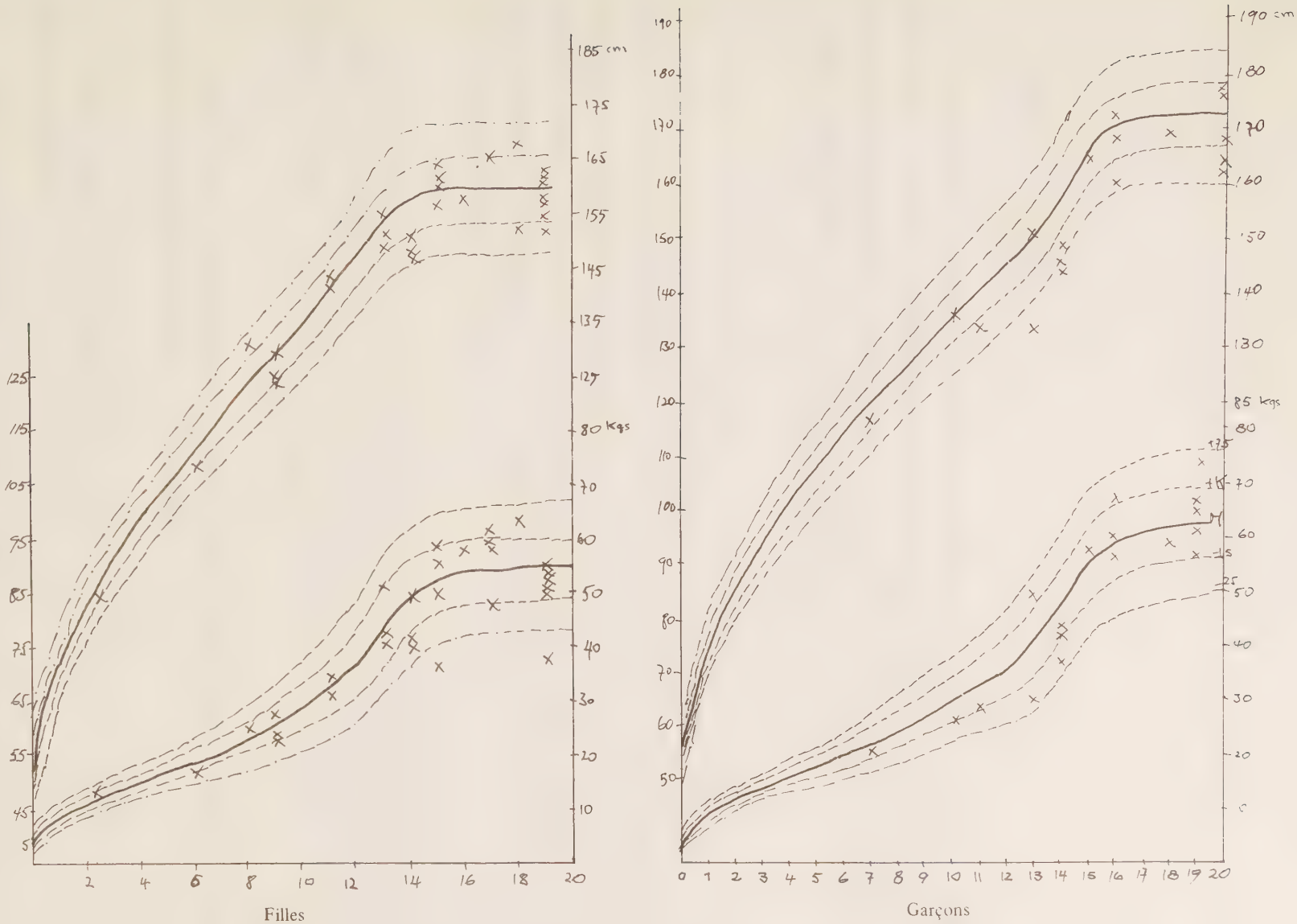


Fig. 9 Poids et taille des sujets à la fin de leur diabète léger.

12 - DERNIER PROBLEME

Ces malades, non traités pendant longtemps, alors qu'ils ont déjà une carence en insuline, épuisent-ils complètement leur pancréas et feront-ils ensuite des diabètes plus instables, ou nécessitant de plus fortes doses, que les autres diabétiques insulinodépendants traités tout de suite ? R. BOULIN (21), BRUSH J.M. (24) et CONSTAN G.R. (37) pensent que oui.

Pour répondre à cette question, il faudrait avoir un deuxième lot de sujets diabétiques légers sans cétose, traités tout de suite par l'insuline; il faudrait pouvoir ensuite comparer la gravité des diabètes, dans ces deux lots de sujets, le même nombre d'années après le début du diabète. Un grand nombre de sujets serait nécessaire, étant donné l'évolution spontanée très variable et imprévisible des diabètes, qui peuvent, spontanément, soit s'aggraver rapidement, soit rester stables longtemps.

Comme nous n'avons pas un pareil lot de sujets témoins, nous nous bornerons à regarder la dose d'insuline actuelle de nos diabétiques légers devenus insulinodépendants et la stabilité de leur diabète (en tenant compte du soin que le malade apporte à adapter son traitement).

Nous notons que les doses d'insuline sont des doses moyennes du sujet diabétique insulinodépendant, du même âge.

Ces diabètes paraissent plutôt stables, à condition qu'on ait adapté leur traitement avec le soin nécessaire.

On se demande aussi si le fait de donner des sulfamides pendant la période de diabète léger, risque d'améliorer ou d'aggraver la carence en insuline en épuisant complètement le pancréas.

Pour essayer de répondre à cette question importante, cherchons, chez les 34 sujets dont la dose actuelle d'insuline est connue, si cette dose varie en fonction du traitement qu'ils avaient reçu pendant la plus grande partie de leur diabète léger. (Nous avons additionné les doses d'insuline quel que soit le type de l'insuline pour faire les moyennes).

Ceci montrerait plutôt que les diabètes traités par des traitements oraux, en particulier les sulfamides, avant d'être mis à l'insuline, auraient plutôt moins "épuisé leur pancréas".

Mais on ne peut pas vraiment conclure.

La dose habituelle d'insuline des sujets diabétiques insulinodépendants traités tout de suite par l'insuline est en moyenne de 1,2 U/kg/24h et au maximum de 2 unités/kg/24h. (réf. n° 124, p.182).

Nous n'avons pas relevé tous les poids actuels de nos sujets, mais nous les avons estimés à 58 kg de moyenne. (Leur moyenne d'âge actuelle est aux environs de 20 ans. En considérant en première approximation qu'ils ont un poids normal et qu'il y a à peu près deux fois plus de filles que de garçons, on peut dire que le poids moyen est de : $\frac{63 + 2 \times 55}{3}$ = 58 kg.)

Traitement pendant le diabète léger	Nombre de sujets	Dose moyenne d'insuline actuellement
Aucun	4	59,5 Unités
Régime	8	50 Unités
Biguanides seuls (ou avec un régime)	8	56 Unités
Sulfamides seuls (ou avec un régime)	8	35,5 Unités
Sulfamides + Biguanides + Régime	7	50 Unités

(Les tables montrent que 63 kg est le poids normal des garçons de 19 ans et 55 celui des filles de cet âge).

Ceci donne une dose d'insuline d'environ 1 U/kg/24 h., ce qui est normal. (Les doses d'insuline des diabètes insulinodépendants étant extrêmement variables, nos approximations ont peu d'importance).

On peut donc dire que ces diabètes, légers au début, une fois devenus des diabètes graves, insulinodépendants, ont des diabètes exactement identiques aux diabètes classiques, tant pour le degré de stabilité ou la dose d'insuline que pour la fréquence des complications, qui est proportionnelle à la durée du diabète grave, quelle qu'ait été la durée du diabète léger.

Au total : l'absence de traitement ou les médications orales du diabète léger n'ont certainement pas aggravé la carence en insuline de ces sujets qui se sont aggravés spontanément.

Cette étude ne nous permet pas de dire si on aurait pu éviter l'aggravation du diabète en les traitant plus tôt par l'insuline puisque tous ces sujets n'ont pas été traités plus tôt, par définition. Il faut remarquer toutefois que, très souvent, d'autres diabétiques sont équilibrés avec seulement de petites doses d'insuline au début. Cela ne les empêche pas de devenir des diabètes plus graves ensuite, nécessitant des doses moyennes ou fortes d'insuline. De plus, une insulinothérapie semble illogique dans la plupart des cas, et difficile à équilibrer, chez des sujets qui ont très souvent une glycosurie nulle ou minime : l'insulinothérapie risquerait d'aboutir vite, soit à des hypoglycémies, soit à une diminution de la dose d'insuline puis à une suppression en raison des glycosuries nulles.

L'effet psychologique serait désastreux : les sujets allant parfaitement bien sans insuline et ayant des malaises avec l'insuline.

C'est pourquoi une étude ultérieure sur ce point précis est difficile.

C - COMPARAISON AVEC DES DONNEES DE LA LITTERATURE

Avant tout, il faut remarquer que la plupart des auteurs utilisent la méthode de RANDLE et HALES à double anticorps et trouvent comme chiffres normaux d'insulinémie des chiffres beaucoup plus élevés que les nôtres :

- 12,75 pour FRANCOIS
  (avec des extrêmes allant de 7 à 20 µU/ml)
- 23 µU pour JEAN
  (avec des extrêmes allant jusqu'à plus de 40 µU/ML comme insuline de base chez des sujets normaux).

Une insuline qui monte à 60 ou 150 µU/ml sous stimulation n'est pas une hyperinsulinémie dans ces conditions. La normale est une augmentation de l'insuline de + 150% à 200%

1.- La quantité de diabètes légers analogues aux nôtres avec dosage de l'insulinémie est si peu importante qu'un bref exposé de chacune des publications est possible.

En tout, 38 cas publiés avec dosages de l'insuline plasmatique à l'appui chez le sujet jeune.

A - Voici les cas tout à fait analogues aux nôtres, c'est-à-dire avec insulinémie basse (34 cas).

Il existe,de plus, peut-être 38 autres cas de FAJANS non publiés actuellement mais dont parle ETZWILER (62). Ces cas sont sans doute discutables, les critères de COHN et FAJANS étant beaucoup plus larges que les nôtres pour affirmer le diabète.

(172)

1°) PLAUCHU (en I97I) publie 7 cas de sujets de 13 à 18 ans diabétiques légers, tout à fait identiques aux nôtres, sans acidocétose, durant depuis I7 mois à 7 ans sans insuline, avec insulinémie faisant partiellement défaut.

Le tolbutamide y est peu efficace.

4 sont latents, de découverte systématique, 3 ont été découverts à l'occasion de polyurie, polydipsie, polyphagie (Notons que la polyphagie y est relativement plus fréquente que dans nos cas).

2°) JOHANSEN (94) (I967) publie 3 cas âgés de 14 à 15 ans, diabétiques légers.

Dans le premier cas, l'insulinémie de base est normale et s'élève bien sous tolbutamide et de façon limite sous HGPO, mais s'élève très peu sous HGP intraveineuse.

Dans le deuxième, l'insuline est basse et s'élève de façon limite.

Dans le troisième, l'insuline de base est normale mais s'élève peu sous stimulation et diminue même en fin de stimulation avant la glycémie.

Il y a donc carence incomplète mais nette en insuline dans ces trois cas.

3°) ROBERT, en I969 (178) publie : 3 dosages d'insulinémie chez des diabètes légers âgés de 10 à 25 ans et trouve 3 insulinémies diminuées.

4°) JEAN (I969) (92) rapporte ses dosages d'insuline chez I7 enfants diabétiques de 2 à 13 ans.

11 sont tout à fait insulinoprives avec insulinémie indosable et qui n'augmente pas sous stimulation.

4 cas, diabétiques avec cétose, ont un diabète avec présence d'insuline qui reste stimulable. Il n'y a pas d'augmentation de l'insuline. Le traitement par les sulfamides a échoué.

Un cas a une détérioration progressive de la sécrétion d'insuline après 9 mois de régime.

2 cas ont été découverts systématiquement et n'ont pas de cétose. Leur insulinémie est un peu diminuée ou normale, mais mal stimulable.

Donc, il y a 2 cas de diabète léger : l'insuline y est diminuée.

5°) LESTRADET, TICHET, LUDWICZAK et DESCHAMPS (112) ont étudié l'insulinémie de base et sous HPO de 45 jeunes diabétiques débutants et ont trouvé que :

- à la phase de début du diabète juvénile l'insulinémie est diminuée (ou nulle)

1.- Chez un enfant en cétose, l'insulinémie est nulle et ne s'élève pas.

2.- Chez un enfant en cétose mais sans altération de l'état général, l'insulinémie est tantôt nulle, tantôt mesurable, mais mal stimulable.

3.- Chez un enfant ou un adolescent diabétique non cétosique : 28 cas, l'insulinémie n'est jamais nulle, et elle s'élève plus ou moins sous stimulation mais jamais normalement, compte tenu des fortes glycémies; ou bien elle s'élève à la première heure, puis s'effondre alors que la glycémie continue à s'élever.

14 de ces cas ont une durée de diabètes légers de plus d'un an, dont 6 âgés de moins de 15 ans.

6°) CHIUMELLO (1968) (28-29) rapporte 4 cas de diabète léger de l'enfant de 3 à 4 ans.

Chez 3, l'insuline est soit diminuée, soit normale, mais augmentant mal ou de façon retardée sous stimulation. Il y a donc une carence.

Chez le quatrième, qui est obèse, l'insuline est normale et supérieure à la normale sous tolbutamide.

Donc, il y a 3 cas de diabètes légers incomplètement insulinoprives.

7°) ETZWILER (62) au Symposium de Beilinson (Israël) (1970) rapporte que FAJANS aurait 38 cas de diabètes légers de l'enfant ou de l'adulte jeune (diagnostiqués grâce à des tests de tolérance au glucose interprétés selon les critères de CONN et FAJANS). Ces diabètes sont restés latents chez tous les sujets, sauf 3 parmi les plus jeunes, qui sont devenus insulinodépendants. Le recul va jusqu'à 16 ans.

Parmi ce groupe, il y avait des obèses.

Chez les non-obèses, les niveaux d'insuline plasmatique étaient normaux mais leur réponse à la stimulation glucosée serait élevée et retardée, et ceci pendant des périodes allant jusqu'à 7 ans.

Ces observations ne sont pas publiées mais ont été seulement montrées à M. ETZWILER par M. FAJANS. On ne peut savoir combien de sujets, parmi ces cas, avaient réellement un diabète selon nos critères (plus élevés que ceux de CONN).

Il est bien évident que, chez un sujet normal, lorsque la glycémie monte, l'insuline augmente aussi, ce qui permet de dire que l'insuline est élevée dans le "diabète" même non obèse, des auteurs qui ont des critères de diabètes trop bas.

FAJANS et CONN avaient déjà publié, en 1962 (67), 20 cas de diabètes de jeunes de 11 à 35 ans non obèses traités par le tolbutamide avec 17 succès et 3 échecs.

Les H.G.P. n'étaient pas détaillées; il est seulement dit qu'elles étaient anormales; les glycémies à jeun, par contre, n'étaient à plus de 1,20 que chez 4 sujets, à plus de 1,10 chez 7 seulement, les 13 autres sujets ayant donné des glycémies normales.

On ne peut donc retenir, au maximum, que 7 diabètes légers et 4 succès du Tolbutamide administré plus de 22 mois, soit 4 cas au plus.

8°) ETZWILLER (62) rapporte aussi que JACKSON connaît des diabètes latents dont la réponse insulinique au glucose se détériore progressivement. JACKSON penserait que le traitement insulinique devrait être très précoce pour éviter l'aggravation de la carence en insuline. Il n'a pas institué ce traitement cependant.

9°) La thèse de P. DESCHAMPS (Marseille, 1970) (54) étudie 22 cas de diabétiques débutants âgés de 2 à 17 ans, avant leur mise à l'insuline (sans acidocétose grave).

Il trouve des insulines de base dans les limites de la normale, mais des augmentations sous stimulations toujours anormales: soit insuffisantes, soit trop passagères sous stimulation.

Donc une carence en insuline au moins incomplète dans tous ces cas.

3 ont été laissés sans insuline pendant un temps assez long : 3 ans, 14 mois et 8 mois.

Donc, au moins 2 de ces cas peuvent donc être considérés comme de vrais diabètes légers selon nos critères, dont seulement 1 de moins de 15 ans.

Peu d'observations comportent des dosages itératifs d'insuline chez le même sujet (7 observations retrouvées).

JEAN (92) et DESCHAMPS (54) en rapportent chacun un cas qui montre une aggravation progressive de la carence en insuline.

LESTRADET et Coll., (112) en rapportent aussi 5 cas avec des aggravations et des améliorations comme dans nos 11 cas (la moitié de ces cas sont d'ailleurs communs aux nôtres : tous ceux âgés de moins de 15 ans au début de leur diabète).

B - D'autres auteurs ont remarqué une autre sorte de diabète léger chez l'enfant, tout à fait différent du nôtre : diabète sans cétose, avec ou sans obésité, mais avec hyperinsulinisme : identique aux hyperglycémies de cause générale ou diverse de l'adulte (2è groupe dans notre classification des diabètes).

1°) FRANCOIS (1968) (70) publie des résultats des dosages d'insulinémie chez 88 enfants. Il y a 9 diabètes avec acido-cétose débutante qui ont une insulinémie peu modifiée par rapport aux témoins, mais qui n'augmente pas sous HGPO ni sous tolbutamide. Donc insuffisante.

et 3 diabètes avec obésité qui ont une insulinémie de base très augmentée qui s'élève beaucoup plus haut que lesstémoins sous HGPO et Tolbutamide.

(De plus, 15 enfants simplement obèses ont une insulinémie de base augmentée Sous HGPO et sous tolbutamide, l'augmentation est très forte et très précoce. Et sur 14 enfants de mère diabétique, 3 ont un hyperinsulinisme).

2°) LAPCHENKO (I967) (106) :

D'après des dosages biologiques d'insuline libre et liée, effectuée chez des sujets jeunes, dit :

A.- Qu'il n'y aurait pas de déficit marqué d'insuline au début du diabète et même un hyperinsulinisme à la période de latence clinique;

2.- Que l'insuline liée serait diminuée un peu quand apparaissent les signes cliniques;

3.- Puis que l'insuline est très diminuée au moment des comas diabétiques mais se relèverait après.

3°) CHIUMELLO (28-29) rapporte un cas d'enfant obèse avec insuline normale s'élevant trop sous tolbutamide.

Ce diabète serait identique à celui de certains adultes obèses et diabétiques où l'hyperinsulinisme est prouvé.

4°) BERSON (I96I), VAGUE et Coll., (I965), BERMOND et Coll., (I966) parlent aussi d'hyperinsulinisme précédant le diabète (surtout chez les adultes obèses) et pensent que peut-être tous les diabètes, même des enfants, seraient dûs à un épuisement secondaire du pancréas (celui-ci survenant sur un pancréas plus ou moins prédisposé génétiquement).

II - D'autres auteurs rapportent des cas, plus nombreux, mais sans dosage d'insuline, de diabètes légers du sujet encore jeune (certains auteurs rapportent aussi des cas de guérison du diabète).

1°) DARNAUD (40), dès I965, publie 38 cas de diabète léger du sujet de 20 à 40 ans, sans acidocétose, sans obésité et équilibrablesavec un régime + des médications orales.

Il distingue bien ces diabètes des diabètes métapléthoriques survenant chez des sujets ayant été obèses,et des diabètes type juvénile classique,insulino-dépendants.

6 sur les 26 cas de ces diabètes ont dû être mis à l'insuline dans les 3 ans qui suivent leur diabète.

Contrairement aux sujets que nous rapportons ici, l'atteinte vasculaire ne semble pas rare : 9 cas ont été suivis depuis plus de 10 ans ; 3 ont des complications oculaires dont 1 avec des hémorragies et des exsudats. Mais il s'agit ici de sujets plus âgés que les nôtres (20 à 40 ans).

DARNAUD note aussi (42) que ces diabètes existent aussi chez l'enfant et pense que ce type de diabète latent précède souvent, et peut-être même toujours, le diabète consomptif classique; qu'il n'est rare que parce que rarement recherché.

2°) LISTER (I966) (144) publie 3 cas de diabètes légers âgés de 2 ans et demi à 9 ans, durant plus d'un an sous régime ou sous Tolbutamide,à type de début atypique du diabète.

Il parle aussi d'un autre sujet qui avait des hypoglycémies au début de son diabète.

Il parle également d'une rémission de 4 ans et d'un diabète guéri depuis 10 ans.

Il n'y a pas de dosage d'insuline.

3°) H. LESTRADET (114) rapporte aussi que, bien que le début classique du diabète soit rapide, il existe des formes légères (I968). IL relate aussi d'exceptionnelles guérisons et rapporte, en I966 : 7 cas de diabètes légers âgés de 12 à 35 ans, traités par les biguanides avec succès, si ce n'est la survenue d'altérations vasculaires spécifiques du diabète en biomicroscopie conjonctivale (I966) (114).

4°) FAJANS et CONN (I960)(65) ont traité par le Tolbutamide, pendant plus de 22 mois, 20 jeunes diabétiques de 11 à 35 ans non obèses.

(Au moins 4 d'entre eux étaient vraiment certainement diabétiques d'après nos critères (G. à jeun 1,20, les HGPO n'étant pas montrées).

Ils ont eu 17 succès sur 20 cas.

5°) BOULIN (en I958) (21) a observé 6 cas au moins, peut-être 14, de diabètes totalement guéris depuis plus de 3 à 20 ans après avoir eu un diabète authentique, prouvé par une HGP, montant à plus de 2 g, mais léger, sans cétose, et sans obésité non plus. Il pense que cette guérison serait plus fréquente si les diabétiques se traitaient tôt et bien.

2 cas avaient commencé leur diabète léger à 16 ans.

6°) VAGUE (210) pense aussi qu'un diabète peut guérir, surtout s'il n'est pas trop grave et s'il nécessite des doses d'insuline de moins de 30 unités.

7°) LUBETZKI (I49) dit qu'un certain nombre de diabètes juvéniles, d'autant plus nombreux qu'ils sont apparus à un âge plus proche de la quarantaine, n'ont pas une insuffisance pancréatique interne absolue. On peut les traiter sans insuline, pendant quelques semaines à quelques années, à condition d'une bonne surveillance.

8°) SCHRUB (I85) (7 cas) 16 à 67 ans de Diabètes maigres latents.

III - Le problème de l'insulinémie au début du diabète est très controversé. Trois positions sont retrouvées sur ce sujet :

A - Certains auteurs ont constaté que le diabète commence chez l'enfant toujours par un hypoinsulinisme dans les cas étudiés.

1°) DE BELLE R., (11) : 6 diabètes récents : 6 hypo-insulinémies qui n'augmentent pas sous Tolbutamide.

2°) YALOW et BERSON, en I960 (223) avaient trouvé que l'insuline de base était identique chez les diabétiques et les autres, mais que l'insulinémie augmentait de façon insuffisante et retardée sous stimulation.

3°) DRASH (59) sur 45 cas de diabète débutant de l'enfant, trouve une insulinémie toujours basse et n'augmentant pas sous Tolbutamide ni Glucagon.

4°) ADAM et SCHARTZ (1), sur 5 diabètes débutants de l'enfant, trouvent une insulinémie nulle qui n'augmente pas sous stimulation et 4 insulinémies basses augmentant de façon insuffisante et retardée sous stimulation.

5°) LESTRADET (112).

6°) RABINOWITZ (175) rapporte au Congrès d'Israël, que, en moyenne, l'insuline est diminuée dans le diabète juvénile franc et dit que, chez les sujets à gros risque (2 parents diabétiques) il y aurait une augmentation insuffisante de l'insulinémie lors d'une épreuve de surcharge en glucose. Il soulève même le problème d'un traitement insulinique des diabètes latents pour prévenir la détérioration du pancréas.

7°) PARKER M.L. ET Coll., (I968) (167) sont du même avis et pensent que l'insuline serait utile dans les diabètes légers.

B - D'autres pensent qu'il commence toujours par un hyperinsulinisme qui se décompense plus ou moins vite et qui a été ou non mis en évidence par :

1°)PLAUCHU (en I968) (Réf. Lyon Méd.).

2°) SELTZER, FAJANS et CONN qui rapportent 110 cas de diabètes précédés d'hypoglycémies ou d'autres signes d'hyperinsulinisme sans préciser l'âge des sujets, pensent qu'il y a présque toujours un hyperinsulinisme au début du diabète.

3°) VAGUE ainsi que WALLANCE et OWEN pensaient, en I964, que les diabètes ou au moins tous les diabètes gras, étaient dus à une insuline anormale identique à la chaîne B de l'insuline qui favorise l'entrée du glucose dans les adénocytes mais inhibe l'action de la vraie insuline sur les muscles. Cette insuline,

dosée comme la vraie insuline par la méthode radio-immunologique, fait croire à un hyperinsulinisme.

4°) ROMANI J.D. (1967) et FORSHAM P.H. (1966) pensent aussi qu'il y a un hyperinsulinisme au début du diabète.

C - Une troisième opinion pense que certainement les deux sortes de diabètes existent (CHIUMELLO).

Ceci paraît plus proche de la vérité.

Ceci est certain chez l'adulte, et également chez l'enfant.

Nous n'avons trouvé, sur nos 26 cas où l'insuline a été dosée, qu'un seul cas d'hyperinsulinisme net au cours de l'H.G.P.

Tous les autres cas sont, soit encore normo-insuliniques (3 cas), soit nettement hypoinsuliniques (19 cas plus 3 cas discutables).

Il faut donc admettre que les 2 sortes de diabètes existent chez l'enfant :

Le plus souvent il s'agit d'un diabète insulinoprive,

De façon tout à fait exceptionnelle, il s'agit d'un diabète hyperinsulinique (3 cas de FRANCOIS, 1 cas de CHIUMELLO, 1 nouveau cas rapporté ici (n° 7) soit 5 cas en tout.

D - CONCLUSION

Le diabète léger de l'enfant n'est pas exceptionnel.

Sur 1061 dossiers de diabète débutant entre 0 et 15 ans, nous en avons trouvé 62 cas, soit 6%.

Il est cependant plus rare que chez l'adolescent et l'adulte jeune, où il représente 45 cas sur 260 observations de diabètes, soit 17%.

Ce diabète est caractérisé par la pauvreté de sa symptomatologie :

- Il peut être tout à fait latent cliniquement (25 cas sur les 62) ou bien il ne comporte qu'une discrète soif et polyurie avec, au maximum, une certaine asthénie.
- Il peut apparaître secondairement à une anorexie ou à une boulimie.
- Il est rarement associé à l'obésité et ne nous a semblé y être lié que dans 1 cas (n° 4 bis) particulièrement fruste, chez un sujet ayant une forte hérédité d'obésité.
- L'hérédité diabétique, insulinodépendante ou non, y est particulièrement fréquente : 70% des cas.

Il y a d'ailleurs des familles où le diabète apparaît surtout sous cette forme légère. Nous rapportons les cas de 3 de ces familles.

L'évolution de ce diabète est variable et peut se faire en 1, 2 ou 3 phases :

Ce sont :

1°) La phase de latence clinique, qui peut durer indéfiniment (9 cas)

2°) La phase de signes cliniques et de glycosurie plus importante

3°) La phase de diabète décompensé nécessitant un traitement par l'insuline.

Tous nos cas sont restés légers plus d'un an, 14 cas le sont restés plus de 5 ans, 4 cas plus de 15 ans (jusqu'à 26 ans). 42 cas ont été finalement mis à l'insuline, 20 sont toujours sans insulinothérapie.

Ce sont les formes les plus latentes qui restent le plus longtemps décompensées; l'apparition des signes cliniques est un signe d'évolution vers le diabète décompensé qui deviendra insulinodépendant en moins de 1 ou 2 ans, 4 ans au maximum.

Biologiquement, ces diabètes sont de vrais diabètes avec glycémies à jeun entre 0,80 et 2 g; et hyperglycémie provoquée s'élevant toujours en plusieurs points, au-dessus des normes établies sur des populations d'âge comparable.

L'insulinémie a été dosée chez 26 sujets et, de façon répétée, chez 13 d'entre eux.

Elle est basse d'emblée et surtout s'élève insuffisamment sous stimulation (sauf dans trois cas) : chez 2 sujets elle s'élève dans les limites de la normale chez le troisième on note un hyperinsulinisme retardé.

Donc, on peut dire que presque tous les sujets ont une carence en insuline.

Ce sont donc, sauf dans un cas, des diabètes à classer avec les diabètes insulinodépendants, même s'ils vivent momentanément ou indéfiniment sans insulinothérapie.

Les différents traitements (sport, régime, sulfamides ou biguanides) sont efficaces sur la soif, la polyurie et aussi sur la glycémie et les hyperglycémies provoquées. Parfois, semble-t-il, sur l'insulinémie.

Cependant, les effets sont fugaces et ces traitements n'empêchent pas l'évolution spontanée vers le diabète cétosique qu'il faut, sans retard alors, traiter par l'insuline.

Les médicaments hyperglycémiants oraux ne semblent pas, non plus, accélérer l'évolution vers la décompensation.

Nous avons constaté qu'il n'y avait pas de complications dégénératives chez les 4 diabétiques restés légers et non traités par l'insuline pendant un délai de 15 à 26 ans.

Tandis que, chez les sujets dont le diabète s'est décompensé en 2 à 4 ans et qui sont mis à l'insuline depuis plus de 15 ans, on note 5 cas compliqués de façon variable, pour 6 sujets.

La croissance staturale et pondérale se fait aussi normalement.

On est tenté de conclure que ce diabète léger insulinoprive n'entraînerait pas de complications dégénératives.

Au point de vue thérapeutique de ces formes frustes, une vie sportive est, bien entendu, à recommander, comme à tout enfant, diabétique ou non.

Un régime modéré est indiqué pour contrôler les glycosuries, la soif et la polyurie.

L'adjonction de sulfamides et de biguanides semble permettre de mieux contrôler les glycémies et même d'améliorer passagèrement la sécrétion d'insuline.

Nous n'avons pas trouvé de complications particulières chez les sujets qui ont été traités par les sulfamides et les biguanides.

Cependant, nous préférons traiter par un régime légèrement restrictif en glucides, seul, en raison des craintes de complications vasculaires que pourraient provoquer, à la longue, ces médicaments.

Dès qu'il devient impossible de contrôler la glycémie et la glycosurie, et dès l'apparition d'Acétone, d'asthénie ou de crampes, il faut mettre le sujet à l'insuline.

Etant donné qu'il n'apparaît pas de complications lors du diabète léger, l'insuline ne nous semble pas indispensable tant que la glycémie et la glycosurie restent convenablement contrôlées.

Vu, le Président de Thèse,

Professeur LESTRADET

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur FOURNIER

Vu et Permis d'Imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris,

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 - ADAM P.A., KING K., SCHWARTZ R.,
Model for the investigation of intractable hypoglycémie : insulin-glucose interrelationship during steady state infusions.
Pediatrics, I968, 41-91.

2 - AIDE AUX JEUNES DIABETIQUES (Association reconnue d'utilisé publique)
Château de Longchamp, Bois de Boulogne, Paris I6è, Secrétariat : 12, rue Sarrette, Paris I4è, Tel : 588-61-51.

3 - ARON C.,
Diabète et thyroïde.
In : Problemes quotidiens du Diabète, Servier (I97I) p.7-27.

4 - ASSAN R.,
Antigénicité de l'insuline.
Path. et Biol. I966, 14, 612.

5 - ASSAN R.,
Epreuve d'hyperglycémie par voie intraveineuse. Injection et perfusion de glucose.
La Rev. du Prat., I968, XVIII, 27 bis, 4, 4025-4052.

6 - AUBERTIN M.E.,
Mouvement biologique sur la physiopathologie du diabète.
J. Méd. Bordeaux, I966, n° 10, 1395-1428.

7 - AZERAD E., LESTRADET H. et ABBOU R.,
Utilisation du glucose par l'organisme diabétique non cétosique.
Etude au cours de la perfusion prolongée de solution glucosée.
Presse Méd. I957, 66, I965.

8 - BAKER L., KAYE R., ROOT A.W.,
The early partial remission of Juvenile diabètes melitus.
J. Pediat. I967, 71, 825-831.

9 - BANTING F.G. et BEST C.H.,
The International secretion of the pancréas.
The J. of Lab. and Clin. Med. I922, 7, 251.

10 - BAUDOUIN A.,
Etude sur quelques glycémies. La glycémie expérimentale.
Thèse Paris I908.

11 - De BELLE r;, BELMONTE M.B., COLLE E.,
Effect of intravenous Tolbutamide in juvénile diabètes Mellitus.
Diabètes, I967, 16, n° 4, 215-218.

12 - BELIN J.,
Diabète, hypophyse et hypothalamus. In Problemes quotidiens du diabète.
Servier, I97I, p. 31-59.

13 - BERNARD Cl.,
Nouvelle fonction du foie.
Baillère, Paris, I853.

14 - BERSON S.A. et YALOW R.S.,
Insulin in blood and insulin antibodies.
Am. J.M. I966, 40, 676.

14'- BERSON S.A., YALOW R.S.,
Immuno-assay of plasma insulin. Ciba Found Coll. Enduc. London
GEW Walsten Holme and M.P. Cameron (Edit. I962) 14, 182-201.

15 - BESSE J.,
Colonies de vacances pour enfants diabétiques
F. Foulon Edit., I955.

16 - BILLAUD A.M.,
L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale. Interprétation
et limites physiologiques chez l'enfant apparemment normal.
Thèse Méd. Paris, I964, dactyl. 70 p. et Biblio.

17 - BLOOD WORTH J.M.H.,
Diabetic retinopathy.
Diabètes, I962, II, I.

18 - BONDY P.K., JARES D.F. et FARRAR B.W.,
Studies on the role of the liver in human carbohydrate metabolism
by the venous catheter technic in normal subjects order fasting conditions ar
and following the injection of glucose.
J. Clin. Invest., I949, 28, 238.

19 - BORNSTEIN Z.,
The insulin content of blood plasma.
Diabètes, I953, 2, 23-25.

20 - BOUCHARDAT A.,
De la glycosurie au diabète sucré.
Baillière, Paris, I875.

21 - BOULIN R.,
Sur quelques cas de guérison du diabète sucré.
Echos de la Médecine, I958, 29, n° I7, p. 1-2.

22 - BOUR H.,
Etio-pathogénie du diabète sucré.
La Rev. du Prat., I968, XVIII, 26, 3679-3692.

23 - BRANDT R.L.,
Decreased carbohydrate tolerance in elderly patients.
Geriatrics, I960, 15, 315.

24 - BRUSH J.M.,
Initial stabilisation of the diabetic child.
Amer. J. Dis. Child. I944, 67, 422-444.

25 - BURWEHOLDER J.N., PICWENS J.M. et WOMACK W.N.,
Oral glucose tolerance Test in siblings of children with diabetes.
Diabètes I967, 16, 156.

26 - CAMPINI-DAVALOS R., MARBLE A., WHITE P., BELMONTE M., SARGEANT L.,
Effect of sulfonylures compounds in diabetic children.
New England J. MEd., I957, 256, 8I7.

27 - CHAPNIK R.,
Le début du diabète infantile. D'après II observations du Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier Régional d'Orléans.
Thèse Paris, I966, n° 78, 77 p.

28 - CHIUMELLO G., DEL GUERCIA M.J. et BIDONE G.,
Il diabete preclinico p chimico nell's eta infantile.
Minerva Ped., 20, n° 19, 1013 (1 seule page).

29 - CHIUMELLO G., DEL GUERCIO M.J., et BIDONE G.,
Le diabète chimique ou préclinique à l'âge infantile
Helvet. Paed. Acta Av., I968, 23, n° 2, 211-217 (Bibliogr.) (texte français)

30 - CHIUMELLO G., DEL GUERICO M.J., CARNELUTTI M., BIDONE G.
Etude de la fonction béta pancréatique dans l'obésité essentielle de l'enfant.
Helv. Paediat. Acta (I968), 23, 45-54.

31 - CHIUMELLO G.,
Is obesity a factor predisposing to Juvenile Diabetes ? In "habilitation and Rehabilitation of Juvenile Diabetics. Proceedings of the first Bailinsor Symposium of Juvenile Dibates. STENFERT WOESE NV./LEIDEN, I970, p.6I-68.

32 - COIGNET J., MAESTRAGGI P. et PASSERON P.,
Utilisation des hypoglycémiants oraux dans certains cas de diabète infantile.
Pediatrie, Juil-Août I968, 23, n° 5, 585.

32' - COLWELL J.A., LEIN A.,
Diminished insulin response to hyperglycemie in prediabetes and diabetes.
Diabètes, I967, 16, 560.

33 - CONARD V.,
Aspects de la physiopathologie du Diabète.
La Rev. du Prat., I968, XVIII, 26, 3665-3677.

34 - CONARD V.,
Mesure de l'assimilation du glucose. Bases théoriques et applications cliniques. Acta Medica Belgica, Bruxelles, I955.

35 - CONN., J.W., FAJANS S.S.,
The prediabetic state : a concept of dynamic resistance to a genetic diabetogenic influence.
Am. J. Med., I96I, 31, 839.

36 - CONN J.W.,
Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance.
New England J. Med., I965, 273, 1135-1142.

37 - CONSTAM G.R.,
Zur Spätprognose des Diabetes mellitus.
Helv. Med. Acta (I965), 32, 287-306.

38 - COOWE A.M.,
Diabetes in children of diabetic couples.
British Med. Journal London , (I966), 2, 5515, 674-676.

39 - CREUTZVELD W.,
Die rolle der Leber im wir kungs mechanismus der solfougl harnstoffe
IVè Congrès Fed. Inter., Diabètes, Genève, I96I.

40 - DARNAUD CH., DENARD Y., MOREAU G., VOISIN R., LENOZY J.,
Le diabète de l'adulte jeune (en dehors de la grossesse) d'après 424 observations personnelles.
Sem. Hôp. I965, 41, 7, 401-404.

41 - DARNAUD CH., DENARD Y., MOREAU G., VOISIN R. et LENOZY J.,
Les diabètes essentiels de l'adulte. Essai de mise au point.
Rev. de Méd. de Toulouse, I965, 1, 729-740.

42 - DARNAUD CH., DARNAUD J.,
Les diabètes intermédiaires.
La Rev. du Prat. I968, XVIII, 26 p. 3715-3721.

43 - DARNAUD C., DENARD Y., MOREAU G., VOISIN R., PECH P.,
Application du test insuline-glucose d'Himsworth à la physiologie et à la thérapeutique du diabète sucré.
Presse Méd., I956, 64, p. 1953.

44 - DARNAUD C., DENARD Y. et DARNAUD J.,
Evolution contrôlée du diabète gras (ou type I) du stade initial au stade métapléthorique.
Le Diabète, I970, 18, 97-104.

45 - DARTOIS A.M. et LESTRADET H.,
Fond consumption of diabetic children at summer camps in France
J. of Am. Dietet. Associat., I966, 48, 32.

46 - DEPOCAS G.,
Glucose oxidation in the alloxan diabetic rat.
Am. J. Phys., I96I, 206, 119.

47 - DEROT M., ROSSELIN G.,
Epreuve d'hyperglycémie provoquée per os et insulinémie.
Le Diabète I970, 18, 1, 29-34.

48 - DEROT M., TCHOBROUTSKY G.,
Les hypoglycémies spontanées au cours des états diabétiques confirmés ou potentiels.
Journ. Ann. Diab. Hôtel-Dieu, Flammarion Edit., Paris, I963, 4, 197-203.

49 - DEROT M.,
Où commence le diabète sucré ?
Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, I968, un vol. Flammarion Ed., Paris, p. 407-412.

50 - DEROT M.,
Diabète et maladies de la nutrition.
Flammarion, 1 vol., I962.

51 - DEROT M., RUDOLF M., CANIVET J.J., PIANARD P. et BERNIER J.J.,
Diabète et maladies de la nutrition.
Paris, Ed. Médicales Flammarion, I962, EMC à révision annuelle.

52 - DESCHAMPS I., LESTRADET H.,
L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie buccale chez les frères et soeurs d'enfants diabétiques.
Arch. Franç. de Péd. I968, 25, 76I.

53 - DESCHAMPS I., HEILBRONNER J., LESTRADET H.,CANIVET J.,
Les variations de l'insuline chez le sujet normal au cours de nycthèmère
Annales d'Endocrinologie, Paris, I969, 30, 4, pp. 589-594.

54 - DESCHAMPS P.,
Etude statique et dynamique de l'insulinémie, chez l'enfant diabétique non traité (à propos de 22 cas).
Thèse Méd. Marseille, I970, n° 158 (Dactyl.)

55 - DEUIL R., LAURENT C., MAGDELAINE M.,
Le risque diabétique place respective des épreuves de dépistage, in : Presse Médicale, Paris, I965, 73, n° 27, 1563-1566.

56 - DI GEORGE A.M., CHOWANICH P.,
The intraveinous tolbutamide response test in infants and children. Diabetes I962, 11, Suppl. 135-137.

57 - DITZEL J. et DULKERS J.,
The Bulbar conjonctive vascular bed in diabetic children. Acta Ped. I957, 46, 538.

58 - DOBRANSKI I.,
Age effect on insulin action in rat adipose tissue. Diabetes, I966, 16, 430-431.

59 - DRASH A., FIELD J.B., GARCES L.Y., KENNY F.M., MINTZ D., VASQUEZ A.M.,
Endrogenous insulin and grouth hormone response in children with newly diagnosed diabetes mellitus.
Pediat. Res. I968, 2, 94-102.

60 - EHRLICH E.M., BAMBERS G.,
Immunologic assay of insulin in plasma of children. Diabetes, I964, 13, 177-181.

61 - EHRLICH R.M., BAMBERS G.,
Immunologic assay of insulin in plasma of children. Diabetes, I965, 14, 619-633.

62 - ETZWILLER D.D.,
Is the incidence of Diabetes in juveniles increasing ? In : Habilitation and Rehabilitation of Juvenile Diabetics. Proceedings of the first Beilinson Symposium on Juvenile Diabetes.
STENFERT KOESE N.Y., LEIDEN I970, 42-47.

63 - FABIANI P.,
Glycémie et corps réducteurs de l'urine.
La Rev. du Prat., I968, XVIII, 27 bis, 3963-3972.

64 - FAJABS S.S. and CONN J.W.,
An approach to the prediction of diabetes melitus, by modification of the glucose tolerance test with cortisone.
Diabetes, I954, 3, 296-302.

65 - FAJANS S.S., CONN J.W., ARBOR A.,
Tolbutamide induced improvement in carbohydrate tolerance of young people with mild diabetes melitus.
Diabetes, I960, 9, 2, 83-88.

66 - FAJANS S.S. et CONN J.W.,
Prediabetes, subclinical diabetes and latent clinical diabetes. In : On the nature on treatment of diabetes.
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, I966, 641.

67 - FAJANS S.S. et CONN J.W.,
The use of Tolbutamide in the treatment of young people with mild. melitus.
Diabetes, I962, XI (Suppl.) 123-127.

68 - FAJANS S.S.,
Diagnostic test for diabetes mellitus.
in : Diabetes R.H. Williams Ed., New-York, Paul B., Hoeber, I960, 395.

69 - FOGLIA V.G.,
Différences sexuelles au cours du diabète expérimental
(Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu),I97I, un vol., Flammarion Med., Ed., Paris, pp.245-251.

70 - FRANCOIS R., PICAUD J.J. et Mme BUITTON-UGLIENCO,
A propos de dosage de l'insuline plasmatique chez l'enfant (Etude portant sur 88 enfants).
Lyon Méd., I968, 219, 623-649.

71 - FRANCOIS R., SITE J., RONNIN M.,
Obésité et diabètes dans les antécédents de IOO enfants diabétiques.
Diabètes, Le Raincy, I962, n° 2, 68-73.

72 - FRANCOIS R.,
Obésité et diabète dans les antécédents de 155 enfants diabétiques.
In : Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, I963, Paris, Edit. Méd. Flammarion, I963, p. 73-84.

73 - FRASER R.T.,
What sort of a prediabetic state is obesity. In Diabetes proceeding of the 6è Congress of the International Diabetes Federation, Stockholm Sweden I967. Excerpta Medica Foundation, I969 (OSTMAN J., Ed.) p. 527-532.

74 - FREYCHET P.,
L'hyperglycémie provoquée par voie orale. Variations de la glycémie (résultats au cours de la grossesse et du test cortisone-glucose exclus).
La Rev. du Prat., I968, XVIII, 27 bis, 3973-3988.

74' FREYCHET P., TCHOBROUTSKY G.,
L'hyperglycémie provoquée par voie digestive. Variations de la glycémie. Techniques utilisées. Résultats des différentes conditions cliniques.
Journ. Diab. Hôtel-Dieu, I968, un vol., Flammarion Med., Ed., Paris,249-269.

75 - FREZAL Jean,
Hérédité et diabète sucré. In : La médecine infantile, Paris, I958, 65, 13-18.

GEPTS W.,
Pathologic anatomy of the Pancreas in Juveline diabetes mellitus.
Diabetes, I965, 14, 629-633.

77 - GILBERT-DREYFUS, SAVOIE J.C., CHIMENES H. et SEBAOUN J.,
Persistance d'un parfait équilibre chez plusieurs diabétiques soumis à une insulinothérapie suffisante sous alimentation libre.
Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris, I959, 70, 707.

78 - GUEST G.M.,
Unrestricted diet. In the treatment of juvenile diabetes
J.A.M.A. Dietch Ass., I947, 23, 229.

79 - GUEST G.M.,
Mauriac syndrom : Qwarfism hepatomegaly and obesity with juvenile diabetes mellitus.
Diabetes, I953, 2, 415.

80 - GRANT D.B.,
Serum insulim levels in children during glucose tolerance tests.
Acta Paediat. Scand. I968, 57, 297-299.

81 - GRODSWY G.M., BENOIT F.L.,
Effect of massive weight reduction on insulin secretion in obese subjects.
In Diabetes Proceeding of the 6è Congress of the International Diabetes Federation, Stockholm Sweden I967. Excerpta Medica Foundation I969 (Ostman J. Ed.) p. 540-543.

82 - GARDNER L.I.,
Experimental potassium depletion. Effect on carbohydrate metabolism and pH of muscle.
Lancet, I953, 73, 190.

83 - GUY-GRAND B. et BOUR H.,
Etude des acides gras libres et des triglycérides au cours des épreuves de la glyco-régulation.
La Rev. du Prat., I968, T.XVIII, n° 27bis, p. 4067-4085.

84 - HALES C.M.,
Plasma insulin in Diabetes. Ciba Foundation, I964, 15, in J. et A. Churchill limited, London.

84' HALES C.N., RANDLE P.J.,
Immuno assay of insulin with insulin antibody precipitate.
Biochem. J., I963, 88, 137-146.

85 - HAYNER S.N., KJESBERG M.D., EPSTEIN F.H., FRACIS T.,
Carbohydrate tolerance and diabetes in a total community, Tecumsch Michigan. Effects of age, sex and tests conditions on one hour glucose tolerance in adu adults.
Diabetes, I965, 14, 413.

86 - HERNANDEZ A., ZORILLA E., GERSHERB H.,
Serum insulin in remission of juvenile diabetes.
Lancet, I968, 11, 223.

87 - HIMSWORTH H.P. et KER R.B.,
Insuline sensitive and insulinun sensitive types of diabetes mellitus.
Clin. Sc., I938, 4, 119.

88 - HIMSWORTH H.P.,
The dietetic factor determining the glucose tolerance and insulin nusitory of healthy man.
Clin. Science I936, 2, 67.

89 - HURTER P., GERCKEN G., RANKE M., et BIERICH J.R.,
Untersuchungen der Glucosetoleranz und der plasmalipode bei kindern on Jugendlichen Erwachsener mit potentialem Diabetes.
Wschr. Kinderh., I969, 117, 12, 665-671.

90 - ILLIGER., PRADER A.,
Remission of juvenile diabetes.
Lancet I968, 11, 1190.

91 - JACKSON W.P.V.,
Diagnosis of prediabetes.
IVè Congrès International du Diabète, Genève, I96I Méd. et Hygiène, Edit. 1 vol., p. 177.

92 - JEAN R., BONNET A., ORSETTI C., MOREL G., DAIGREMONT D., CASTEL J.,
Aspect biologique du diabète de l'enfant en fonction des dosages de l'insuline.
J. Méd. Montpellier, Sept. I969, 4, n° 7, 283-288, 6 tabl.

92' - JEAN R., BONNET H., ORSETTI C., MOREL G., DAIGREMONT D., et CASTEL J.,
Diabète de l'enfant, formes biologiques de début.
Rev. Pediat. I969, 4, 251-264.

93 - JEAN H., BONNET T., ORSETTI, MOREL, DAIGREMONT, CASTEL,
Insulinémie chez l'enfant normal et l'enfant diabétique.
Rev. Française Péd. I968, 4, n° 2, 83-96, 6 tabl.

94 - JOHANSEN K. et LUNDBAEK K.,
Plasma insulin in mild juvenile diabetes.
Lancet I967, 1, n° 7502, 1257-1259.

94' JOHANSEN K., ORSKOV H.,
Plasma insulin during remission in juvenile diabetes mellitus.
Brit. Med. J., I969, 1, 676-678.

95 - JUSTIN-BESANCON L., PEQUIGNOT H., ETIENNE J.P., DEUIL R. et PETITE S.P.,
Les diabètes des cirrhotiques (A propos de 50 observations)
Sem. Hôp. Paris, I966, 42, 44, 2595-2604.

96 - JUSTIN-BESANCON L., PEQUIGNOT H., ETIENNE J.P., DEUIL R., et PETITE J.P.,
Les troubles de la glyco-régulation des cirrhotiques.
Sem. Hôp. Paris, I966, 42, 44, 2605-2613.

97 - KAHN C.B., SOELDNER S.S.,
Clinical and chemical diabetes in offspring of diabetic couples.
The New England Journal of Medecine, I969, 281, 7, 343-348.

97' KINGSBORY K.J.,
The relation betwenn glucose tolerance and the atherosclérotic vascular disease.
Lancet, I966, 2, 1374.

98 - KINSELL L.W.,
Relationship of potassium to "steroid diabetes" in general and steroid Hormone induced insulin resistance in particular.
Lancet, I953, 73, 822.

99 - KLEIN R., MARKS J., MIRSHY J.A.,
Insulin producing capacity of the pancreas of children with diabetes mellitus
Pediatrics I958, 22, 289-296.

99' - KLEIN R., MARKS J. et MIRSKY I.A.,
Insulin producing capacity of the pancreas of children with diabetes mellitus.
Am. J. Dis. Child. Oct. I957, 94, n° 4, 415-417.

100 - KNOWLES H.C., GUEST G.M., LAMPE J., KESSLER M. et SKILLMAN Th. G.,
The course of juvenile diabetes treated with unmeasured diet.
Diabetes, I965, 14, 239.

101 - LABRAM C., LESTRADET H.,
Renseignements fournis par l'étude des vaisseaux de la conjonctive bulbaire au cours du diabète sucré infantile.
Arch. Franc. de Pédiatrie, I963, 20, 568.

102 - LABRAM C., LESTRADET H.,
Evolution sur 5 ans de l'état du champ vasculaire de la conjonctive bulbaire au cours du diabète sucré de l'enfant.
Le Diabète, I966, 14, 204.

103 - LABRAM C., LESTRADET H. et GREGOIRE J.,
Les microanévrysmes de la conjonctive bulbaire au cours du diabète sucré.
Le Diabète, I966, 13, 307.

104 - LABRAM C., LESTRADET H.,
Etude sur le vieillissement vasculaire observé par l'examen biomicroscopique des vaisseaux conjonctivaux.
Arch. Mal. Coeur Vais., Rev. Athéroscl. I96I, 3, 8.

105 - LABRAM G., GOUT M., GREGOIRE J., LESTRADET H.,
La biomicroscopie des vaisseaux de la conjonctive bulbaire. Technique de capillaroscopie in vivo.
L'Oeuvre médicale, I965, 3, 14, 28-35.

106 - LAPCHENKO L.N.,
The blood insulin level at the onset of juvenile diabetes.
Pediatrija I967, 46, 53-59.

107 - LAZAROVICI A.M.,
Interprétation des résultats de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée per os pratiquée chez l'adulte. Etude particulière du rôle de l'âge.
Thèse Méd. Paris, I967.

108 - LAZAROVICI A.M., LABRAM C., DALLE J., et LESTRADET H.,
Rôle de l'âge dans l'interprétation de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale.
Presse Méd. I969, 77, 56, 2143-2144.

109 - LEDOUX M.A.J.,
Etude de l'hérédité dans 926 familles de jeunes diabétiques.
Thèse Paris I969.

109'- LEROY-ROUVIER Cl.,
Contribution à l'étude de l'insulinémie chez l'enfant au cours de l'épreuve de charge en glucose par voie orale.
Thèse Marseille I968.

110 - LESTRADET H., DESCHAMPS I., BILLAUD L.,
L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale chez l'enfant de 3 mois à 15 ans.
Arch. Franç. Péd., I967, 24, 80I-8I4.

111 - LESTRADET H.,
Comment interpréter une courbe d'hyperglycémie provoquée.
in Entretiens de Bichat, I969, p. 317-322.

112 - LESTRADET H., TICHET J., LUDWICZAK H., DESCHAMPS I., CUNIN D., GROSSIN F.,
L'insulinémie dans la période d'installation du diabète infantile et juvénile.
Diabétologie, I970, 6, 90-97.

113 - LESTRADET H.,
Le diabète ou les diabètes sucrés.
Presse Méd., I966, 74, 3, 99-103.

114 - LESTRADET H., LABRAM Cl., GREGOIRE J., BILLAUD L., DESCHAMPS I.,
Les limites de l'efficacité de la méthylbiguanide dans certains cas de diabète sucré léger du sujet jeune apparemment bien contrôlé par ce seul traitement.
Le Diabète I966, 4, 157-159.

115 - LESTRADET H., BILLAUD L.,
Complications dégénératives après 15 ans de diabète infantile.
Presse Médic. I968, 76, 7, 303-306.

116 - LESTRADET H., BESSE J., BILLAUD L., QUETIN C.,
Le diabète de l'enfant et de l'adolescent. Etat actuel de l'organisation médicale des problèmes médico-sociaux, du dépistage et de la prophylaxie
Arch. Franç. Pédiatrie; I966, 23, 83.

116 - LESTRADET H.,
Foie et Diabète.
Rev. Intern. Hépat. I956, 6, 2, 245-269.

117 - LESTRADET H., LABRAM C.,
La biomicroscopie des vaisseaux de la conjonctive bulbaire chez les jeunes diabétiques.
Presse Méd. I960, 68, 107.

118 - LESTRADET H.,
Réflexions sur la fréquence du diabète sucré et sa prophylaxie.
Presse Méd., I963, 71, 9, 451-452.

119 - LESTRADET H.,
Les états prédiabétiques.
Presse Méd., I969, 77-29, 1047-1048.

120 - LESTRADET H.,
Diabète léger, moyen, sévère ou l'apologue de la voiture et de l'automobiliste.
Bull. Inform. Aide Jeunesse Diabétique 3è et 4è trim.I963, 8, n° spécial, 105-106.

121 - LESTRADET H.,
Le diabète de l'enfant et de l'adolescent.
Méd. Int. Avr.I970, 5, n° 4, 343-349.

123 - LESTRADET H., BESSE J., et JEZEQUEL C. et BATISSE M., BRISSON A.M., CARRIERE R., GILLY R., GOT D., de MENIBUS C.H., MISSIRLIU C., et PAULI A.
Etude de l'action des substances "hypoglycémiantes" sur un groupe de 275 enfants diabétiques.
Presse Méd. I957, 65, n° 24, 553-556 (Bibliogr.)

124 - LESTRADET H., BESSE J., GRENET P.,
Le diabète de l'enfant et de l'adolescent.
Maloine Ed., 1 vol., I968.

125 - LESTRADET H., BESSE J., MANCIAUX M., DARTOIS A.M., JEZEQUEL C., de PAILLERETS F.,
Surveillance et traitement du diabète sucré.
Bull. Inform. Aide Jeunes Diabétiques, I963, 8, n° spécial (3è et 4è trimestres) p. 103-190.

126 - LESTRADET H.,
Diabète de l'enfant et du nourrisson.
E.M.C. Pédiatrie , fasc. 4059, K 10, 1-1970.

127 - LESTRADET H., BILLAUD L.,
Complications dégénératives après 15 ans de diabète infantile.
Presse Méd., I968, 76, 7, 303-306.

128 - LESTRADET H.,
Le métabolisme de l'acide pyruvique dans le diabète.
Sem. Hôp. Paris, I95I, 27, 2457.

129 - LESTRADET H.,
Glycogénose hépatique secondaire. Le syndrome de Mauriac.
Sem. Hôp. de Paris, I964, 40, 24, 1030-1037.

130 - LESTRADET H. SEYNAEVE A.,
Le problème du régime chez l'enfant diabétique. Effet d'une consommation importante de l'apport hydrocarboné sur la glycosurie et les besoins insuliniques.
Presse Méd. I954, 62, 707.

131 - LESTRADET H., DARTOIS A.M.,
L'alimentation spontanée de l'enfant.
L'Oeuvre Méd. I965, 3, 14, 9-17.

132 - LESTRADET H., BESSE J., BILLAUD L.,
Le diabète de l'enfant et de l'adolescent.
L'Oeuvre Méd. I965, 3, 14, 19-27.

133 - LESTRADET H.,
L'Insuline
In : Bull. Inform. Aide Jeunes Diabétiques, I97I, 16, n° 1 (n° spécial l'Insuline). p.3-68.

133'- LESTRADET H.,
Les hyperglycémies.
in : Encyclopédie Méd. Chir., I97I, 10508 A 30.

134 - LESTRADET H.,
Problèmes d'actualité en diabétologie.
Le Diabète I967, 15, 4, 304-308.

135 - LESTRADET H.,
Foie et diabète sucré.
E.M.C. Foie Pancréas, I965, 704I 8I0, p. 1 à 3.

136 - LESTRADET H., DESCHAMPS I.,
La place des hypoglycémies dans le traitement du diabète infantile.
Journées Parisiennes de Pédiatrie, I967, Ed. Méd.Flammarion,p.I33-I43.

138 - LESTRADET H.,
La régulation de la glycémie.
Presse Méd., I965, 73, 4, 189

139 - LESTRADET H.,
La régulation de la glycémie.
La Rev. de Méd., I966, 13, 1-7.

140 - LESTRADET H.,
L'épreuve d'hyperglycémie provoquée chez le sujet non diabétique.
Bull. Inform. AJD I968, 2è trim.73-77.

141 - LESTRADET H., et DARTOIS A.M.,
L'alimentation spontanée de l'enfant diabétique traité par l'insuline.
Presse Méd., I960, 68, 1172.

142 - LESTRADET H.,
Données sur la physio-pathologie du diabète de l'enfant appliquée au régime et au traitement.
XVè Congrès des Pédiatres de Langue Française SOPIC, Marseille I955.

143 - LEVINE,
The action of insulin on the cell.
Am. J. Méd. I966, 40, 691.

144 - LISTER J.,
The clinical spectre of Juvenile diabetes
Lancet I966, I, 386-388.

145 - LOEB H.,
Variations in glucose tolerance during infancy and childhood.
J. Pediat. I966, 68-237.

146 - LOUBATIERES A.,
Etude physiologique et pharmacologique de certains dérivés sulfamidés hypoglycémiants.
Arch. Int. Ph., I946, 54, 176.

147 - LOUBATIERES A.,
Analyse de l'action cytotrope des sulfamides hypoglycémiants.
Presse Méd. I960, 68, 1421-1441.

148 - LOUBATIERES A.,
After 12 years experience : what is the therapeutic value of antidiabetic medications active by the oral route ? In : Diabetes proceedings of the 6è Congress of the International Diabetes Federation, Stockholm Sweden, I967, 1 vol., Exerpta Medica Foundation I969 (Ostamn J., Ed.) 7I7-7I9.

149 - LUBETZKI J.,
Diabete juvénile (Maigre).Clinique, évolution, application pratique du traitement.
La Rev. du Prat. I968, T.XVIII, n° 26, p.3693-3700.

149' - LUKENS J., DOHAN P.,
Experimental diabetes by administration of glucose.
Endocrinology, I942, 30 et I949, 42.

150 - MAGNENAT P., SOREL G.A., FELBER J.P.,
Le diabète du cirrhotique.
Rev. Méd. Chir. Mal Foie I967, 42, 2, 105-114.

151 - MAGYAR I., LEHOCZKY D., MARTON J.,
Sugar consumption in vitro of the muscle tissue of diabetic patient.
Diabetes, I965, 14, 7I6-7I8.

152 - MANN F.C., et MAGATH T.B.,
The effect of total removal of the liver after pancreatectomy on the blood sugar level.
Arch. Int. Med. I923, 31, 797.

153 - MARBLE A.,
Solfonylures compounds in the treatment of diabetes.
In : Diabetes proceeding of the 6è Congress of the International Diabetes Federation. Stockholm Sweden I967, 1 vol., Excepta Medica Foundation, I969, p. 722-725 (Ostman J. Ed.).

154 - MARBLE A.,
Definition and criteria of the prediabetic state.
In: Diabetes proceedings of the 6è Congress of the International Diabetes Federation, Stockholm Sweden I967. Excepta Medica Foundation I969 (Ostman J. Ed.) p. 473-475.

155 - MARSHALL F.W.,
Sugar content in the blood of elderly people.
Quart. J. Med. I930-I93I, 24, 257.

156 - MAURIAC P.,
Gros ventre. Hépatomégalie, troubles de la croissance chez des enfan ts diabétiques traités depuis plusieurs années par l'insuline.
Gaz. Hebd. Soc. Méd. Bordeaux I930, 26, 402.

157 - METZ R., SURMACZYNSKA B., BERGER S. et SOBEL G.,
Glucose tolerence plasma insulin and free fatty acids in elderly subjects
Ann. Int. Med. I966, 64, I042.

158 - LABORATOIRE MIDY
Données nouvelles sur le diabète.
In Collection Internationale des Documents Midy, I969, n° 73, p.12-13-16.

159 - MINKOWSKI D.,
Unterseichungen über diabetes mellitus nach Pankreas extirpation.
Arch. S. Exper. Path. and Pharmakol., I889, 26, 371.

160 - MORNE X.R., POUSSET G.,
Conceptions actuelles du prédiabète et du diabète latent.
Vie Médicale, I968, 49, 150 et 68, 1397-1404.

161 - MURTHY D.Y.M., GUTHRIE R.A., WOMACK W.N.,
Progressive decrease in insuline reserve in children with chemical diabetes
J. Pediat. (I968), 72, 567-568.

I61'- MURTHY, GUTHRIE, WOMACK, JACKSON
Insuline reserve in children with chemical diabetes.
Diabetes, I968, 17, 336.

162 - NATIONAL CENTER for HEALTH Statistics.
Glucose tolerance of adults. United States, I960-I962, Vital and Health Statistic P.H.S., Pub., n° I000 Série II, n° 2, Public Health Service Washington D.C. May I964.

163 - OGILVIE R.,
The endocrine pancreas in human and experimental diabetes.
Ciba Found Doll. Endocr. I964, 15, 49-74.

164 - ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE
Rapport technique n° 310. Le diabète sucré.
OMS Genève I965.

164'- ORSIETTIA., SCHMOUMER Y., CARTRY E., MIROUZE M.J.
Intérêt du dosage de l'insulinémie en diabétologie.
Gaz. Méd. France, I968, 75, 3095-3110.

165 - ORSKOW H.,
Plasma insulin during remission in juvenile diabetes mellitus.
Brit. Med. J., I969, I, 676-678.

166 - OTTO H.,
Traitement des adolescents diabétiques avec les dérivés de la sulfonylylurée
Medizinische, I956, n° 22, 824.

167 - PARKER M.L., PILDES R.S., KUEN-LAN-CHAO, CORNBLATH M., KIPNIS D.M.,
Juvenile diabetes mellitus a deficiency in insulin.
Diabetes, I968, 17, 27-32.

168 - PAULSEN E., RICHENDORFER L., GINSBERG-FELNER F.,
Plasma glucose, free fatty acide, and immunoreactive insulin in sixty six obeses children.
Diabetes I968, 17, 261.

169 - PAVEL I.,
Problème que pose l'hérédité diabétique.
Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, Flammarion Edit.
Paris, I965, 217-216.

170 - PICWENS J.M., BURGHOLDER J.N., et WONACK W.N.,
Oral glucose tolerance test in normal children.
Diabetes, I967, 16, 11.

170'- PIERRON H., VAGUE Ph., LEROY-ROUVIER Cl., VAGUE J., ORSINI A.,
Le dosage radio-immunologique de l'insuline plasmatique en pédiatrie.
Péd., I969, 24, 777-786.

171 - PLAUCHU M., BIZOLLON Ch. A., LACIEZE-REY E., MALLURET J., GAROUX J., GLEIZE J.,
Contribution à l'étude de l'insulinémie dans l'obésité et les différents états diabétiques.
Lyon Méd. I968, 219, n° 8, 587-620.

172 - PLAUCHU M., POUSSET G., de MONTGOLFIER R., GLEIZE J., BONNAMOUR C., PEAUD P.Y., PHILIPPE O.,
Les diabètes intermédiaires.
Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu I97I, 1 vol., Flammarion Med. Ed. Paris, pp. 81-96.

173 - PLAUCHU M., BIZOLLON Ch. A., MALLURET J., GAROUX J., GLEIZE J.,
A propos de 216 dosages d'insuline plasmatique par la méthode radio-immunologique.
Lyon Méd., I968, 219, n° 8, p. 585.

174 - PLAUCHU,
L'hérédité du diabète (d'après l'analyse de I000 observations)
in Journ. de Méd. de Lyon, Lyon I967, 48, 1120(5 Mai) 741-764.

175 - RABINOWITZ D.,
Some comments on juvenile diabetes and "Prediabetes". In "Habilitation and Rehabilitation of Juvenile Diabetics. Proceeding of the first Beilinson Symposium on Juvenile Diabetes Stenfert Woese N.Y./Leiden I970, p.73-76.

176 - RANDLE P.J., GARLAND P.B., HALES C.H., NEWS HOLME E.D.
The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolism disturbance of Diabetes mellitus.
Lancet, I963, I, 785-789.

177 - REAVEN G., DRAY J.,
Effect of chlorpropamide in serum glucose and immuno reactive insuline concentrations in patients with maturity on set diabetes mellitus.
Diabetes I967, 16, 487.

178 - ROBERT Marc
Etude de l'insulinémie dans 5 observations de diabète intermédiaire.
Symposium de Mégève, I969, Servier Ed. p.69-76.

179 - ROJAS L., SOELDNER J.S.,GLEASON R.E.,KAHAN C.B. and MARBLE A.,
Offspring of two diabetic parents : differential serum insulin responses to intravenous glucose and tolbutamide.
J. Clin. Endocr.I969, 12, 1569.

179 - ROMANI J.D.,
Le prédiabète.
Cahiers du Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris I967, 8, 41-53.

180 - ROSSELIN G.,
La régulation de la sécrétion d'insuline, aspects biochimiques et physiologiques.
La Revue du Prat. I969, XIX, 9 bis 1311-1351.

181 - ROSSELIN G.,
Insulinémie et diabète.
Path. et Biol., I966, 14, 598.

182 - ROSSELIN G.,
Les dosages de l'insuline, de l'hormone de croissance et du glucagon plasmatique au cours de la charge en glucose par voie orale en physiologie humaine, dans le diabète, l'obésité, les hypoglycémies et les syndromes hypophysaires.
La Rev. du Prat., I968, XVIII, 27 bis 4001-4024.

183 - ROSSELIN G., TCHOBROUTSKI G., ASSAN R.,
Dosage de l'insuline, de l'hormone de croissance et du glucagon plasmatique au cours de l'hyperglycémie provoquée par voie buccale de 5 heures.
Journ. Diabét. Hôtel-Dieu; I968, 1 vol., Flammarion Méd. Edit. Paris,273-296.

184 - ROYER P. et LESTRADET H.,
Traitement du diabète infantile en régime libre.
Flammarion , 1 vol. I958.

185 - SCHROB J. Cl.,
Traitement du diabète latent maigne.
In: Symposium "diabètes et statistiques", 8 Mars I969, Servier Ed.I8I-I83.

186 - SEGAL B.M.,
Insulin inhibition and antagonism.
Metabolisme, I964, 13, 753.

187 - SELTZER H., ALLEN E.W., BRENNAM M.T.,
Failure of prolonged sulfonylurea administration to enhance insulinogenic response to glycemic stimulus.
Diabetes I965, 14, 392.

188 - SELTZER H.S., FAJANS S.S. and CONN J.W.,
Spontaneous hypoglycémia as an early manifestation of diabetes melitus.
Diabetes, I956, 5, 437.

189 - SEMPE M., PEDRON G.,
Tables de la croissance staturale et pondérale de l'enfant de 0 à 20 ans
CECDE, Paris.

190 - SEMPE M., LESTRADET H., et BESSE J.,
Quelques aspects de la croissance du jeune diabétique.
20è Congrès des Pédiatres de Langue Française, Nancy I965, Exp.Scient., Franç. Paris.

191 - SIMPSON R.G., BENETT L.L., GRODSKY G.M., KARAM J.A., FORSHAM P.H.,
Stimulation of insulin release by glucagon in non-insulin dependant diabetes.
Metabolism I966, 15, 1046-1049.

192 - SOSKIN S. et LEVINE R.,
Carbohydrate metabolism.
Univ. Chicago Presse Edit. Chicago I952.

I93 - SOSKIN S., ALLEVEISS M.D., COHN D.J.,
Influence of the pancreas and the liver upon on dextrose tolerance curve.
Am. J. Physiol. 109, 134-155.

194 - SOSKIN S., LEVINE R.,
Relationship between blood sugar level and rate of sugar utilization effecting theory of diabetes
Am. J. Physiol. I937, 120, 76I.

195 - SOSKIN S., ESSEX H.E., HERRICK J.F. et MANN F.C.,
Mechanism of regulation of blood sugar by the liver.
Am. J. Physiol. I938, 124, 558.

196 - SPENCE J.C.,
Blood sugar tolerance and age.
Quart. J. Med. I92I, 14, 314.

197 - STAUFFACNER W., LAMBERT A.E., VECCHIO D. et RENOLD A.E.,
Measurement of insulin activities in pancreas and serum of mice with spontaneous and induced obesity and hyperglycemie. With consideration on the pathogenesis of the spontaneous syndrome.
Diabetologia, I967, 3, 230-237.

198 - STIMMLER L. et ELLIOTT R..B.,
Inheritance of a diabetic serum factor inhibitory normal utilisation of insulin.
Lancet London I964, I, May 2, 7340, 956-957.

199 - STAUSE S., SOSKIN S.,
Treatment of the same diabetic patients with varying diets.
Fr. A. Ass. Physicians; I932, 47, 317.

200 - STREETEN D.H., MORDECAL M.G., BURGE M.M. et RICHARD J.D.,
Reduced glucose tolerance in ederly human subjects
Diabetes I965, 14, 579.

201 - STOWERS J., BEWSHER P.D. et BRACKENRIDGE R.G.,
Trial of chlorpropamide in subclinical diabetes.
Diabetes, I962, 11, Suppl. p. 127-130.

202 - TAILOR K.W.,
Glucose tolerance and serum insulin in the unaffected first degree relations of diabetics.
In Brit. Medic. Journal London I967, 4, 5570, 22-24.

203 - TCHOBROUSKY G., ASSAN R., ROSSELIN G., DOLAIS J., DEROT M.,
Les anticorps antiinsuline chez l'homme. Etude radio-immunologique.
Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, 1 vol., Flammarion Ed. I965, 31-56 (Bibliogr.)

204 -TCTHOBROUSKY G.,
Exploration de la glyco-régulation chez les sujets obèses.
Obésité et diabète, Rev. du Prat. I969, XIX, 9 bis, 1423-1440.

205 - TCHOBROUSKY G.,
Insuline résistance. Anticorps anti-insuline chez l'homme.
Path et Biol., I965, 14, 6I9?

206 - TELFER N.,
Exchangeable potassium in diabetics.
Metabolism, I966, 15, 502-509.

207 - TONI G. (de)
La croissance et la taille chez les enfants atteints de diabète sucré.
Le nanisme insulaire ou syndrome de Nobécourt.
Acta Paediatrica, I954, 43, 594.

208 - TUTIN M., BOUR H.,
Le dépistage du diabète dans les collectivités.
La Rev. du Prat., I968, XVIII, 26, 3783-3789.

209 - UHRY P., DUCAS P., ELIACHAR E.,
Le diabète infantile et juvénile.
Masson 1 vol. Paris I955.

210 - VAGUE J.,
Le diabète est souvent une maladie curable.
Sem. Hôt Paris, I959, n° 57, 3372-3376 (35è année).

211 - VAGUE J.,
De la surcharge adipeuse au diabète commun de l'adulte.
Presse Méd. I947, 65, 637-639.

212 - VAGUE J., CODACCIONI J.L., VAGUE Ph.,
Quelles sont les modalités de l'hyperinsulinisme prédiabétique ?
Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, I964, Un vol. Flammarion Méd. Ed.Paris p.125.

213 - VAGUE Ph.,
L'insulinémie dans les diabètes et les obésités.
Thèse Marseille I966.

214 - vAGUE Ph., PIERRON A., LEROY-ROUVIER Cl., JACQUET Ph., et VAGUE J.,
L'insulinélie au cours d'une charge orale en glucose chez 44 enfants obèses.
Ann. Endocrin. I969, 30, 556-579.

215 - VALLENCE OWEN J.,
The inheritance of essential diabetes Melitus; from studies of the synalbumin insulin antagonist.
In : Diabetologica Berlin, I966, 2, n° 4, déc.248-252.

217 - VOLK B.W., LAZARUS S.S.,
Effects of insulinogenic agents on the pancreatic islets.
Diabetes I960, 9, 4, 264-271.

218 - WILANSKY D.C., HANN I., SCHUCHER R.,
The effect of phenformin on "prediabetes".
Metabolism, I965, vol.XIV, 7, p.793.

219 - WOHLTRANN H.J., WESLEY M.E., JOHANSON A.J., AREVALD G.R.,
Measurements of serum insulin, glucose and free fatty acids (FFA) in response to intravenous tolbutamide in normal children compared with chemically diabetic and frankly diabetic children.
J. Pediat. I966, 68, 847-848.

220 - WHRENSHALL G.A., RAPPAPORT A.M., BEST C.H., COWAN J.S. and ETENYI G.,
Absoluye rates of glucose production accumulation and utilization in the dog at pancreatectomy and thereafter.
Diabetes, I964, 13, 500.

221 - WRENSHALL G.A., BOGOCA A., and RICHIER C.,
Extractable insulin of pancreas. Correlation with pathological and clinical findings in diabetics and non diabetic cases.
Diabetes I952, 1, 87-107.

222 - YALOW R.S. et BERSON S.A.
Immuno assay of endogenous plasma insulin in man.
J. Clin. Invest. I960, 39, 1157-1175.

223 - YALOW R.S. et BERSON S.A.,
Plasma insulin concentration in non diabetic and early diabetic subjects
Diabetes, I960, 9, 4, p.254-260.

224 - YOUNG F.G.,
Permanent experimental diabetes produced by pituitary (anterior lobe) injection.
Lancet I937, 2, 372.